



QUIMICA BIOLOGICA

Antonio Blanco



Editorial El Ateneo

Química Biológica para las Ciencias Médicas

Textos & Vídeos

Autores

Alfredo Rigalli
Alejo Ferrer
Gabriel Balmaceda
Maela Lupo
María Eugenia Chulibert

Centro Universitario de Estudios Medioambientales
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Rosario

2018

Química biológica para las ciencias médicas : textos & vídeos / Alfredo Rigalli ...
[et al.]. - 1a edición para el alumno. - Rosario : Alfredo Rigalli, 2018.
520 p. ; 24 x 17 cm.

ISBN 978-987-42-9901-7

1. Bioquímica. I. Rigalli, Alfredo
CDD 612.015#

Diseño de tapa:
Gabriel Balmaceda. Departamento de docencia. Centro Universitario de Estudios Medioambientales. Facultad de Ciencias Médicas. UNR. Rosario. Argentina

Prólogo

Corría el año 1994 cuando el Profesor Augusto Raynald me convocó a formar una cátedra de química biológica en el Centro de Estudios Superiores de Rosario. Con muchos años menos, inicié un trabajo cuyo final era incierto, sin tener conciencia que sería el inicio de un largo y sostenido camino. El primer desafío fue descubrir qué debía conocer un alumno para alcanzar los objetivos planteados por una carrera y el segundo de dónde obtenerlos.

El avance tecnológico existente por aquel remoto tiempo ya nos planteaba la dificultad de la selección del material adecuado y la accesibilidad al mismo. Así surgió por aquellos años un primer libro de química biológica titulado "Química biológica. Nivel terciario". El moderado éxito indicó un camino a seguir que se ha prolongado por más de 20 años.

Desde una incipiente internet y ausencia de teléfonos celulares rápidamente nos transportamos en un abrir y cerrar de ojos a "the internet of things", donde los "smartphones" escuchan nuestras órdenes y nos alertan sobre temas de interés, que nos permiten transportarnos de bases de datos de la universidad de Brunswick a la de Uppsala en prácticamente un viaje a la velocidad de la luz. El conocimiento creció exponencialmente así como los recursos para acceder a él. La obra nacida en 1994 y publicada al inicio del milenio mutó continuamente tanto en formato como en contenidos. La accesibilidad a bases de datos confiables sobre conocimientos químicos, generadas y curadas por prestigiosos grupos científicos proveyó de un conocimiento actualizado y dinámico. Simultáneamente, se fue consolidando lo más importante, un grupo humano, dinámico y cambiante, pero siempre con los objetivos puestos en el aprendizaje, los desafíos y la superación, motores imprescindibles del proceso enseñanza-aprendizaje.

La búsqueda del mecanismo de enseñanza-aprendizaje aun no ha terminado y las perspectivas indican que los recursos de hoy son recuerdos del mañana. La tecnología se mueve de manera imprevisible y la mente humana también. Los años se transformaron en días, lo que ayer era desconocido hoy tiene modelos que lo explican. El mecanismo que permitía obtener y mostrar el conocimiento científico ayer, ya está dejando de ser el adecuado hoy. Nos esperan tiempos de rápido acomodamiento en la docencia. La adaptación a un estado será nuestro peor enemigo. La tecnología y el rápido fluir de la información nos da también más tiempo para hacer hincapié en contenidos procedimentales y actitudinales en la formación del profesional.

Este camino no ha finalizado pero reconozco claramente el detonante para su inicio y el recurso para su continuidad: sin los innumerables entusiastas profesores que crucé en la universidad desde el año 1977 y profesores que marcaron mi vocación por la química en la escuela secundaria, no hubiera sido posible esta obra. Sin los jóvenes que me acompañan en esta nueva edición tampoco hubiera sido posible. Por supuesto no quiero dejar de lado el eterno agradecimiento a los alumnos, lectores de las sucesivas obras que retroalimentaron el proceso de edición y selección de materiales. Sin ellos la obra carece de sentido.

Los autores

Alfredo Rigalli. Bioquímico. Doctor en Bioquímica. Docente de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario. Investigador independiente del Consejo de Investigaciones de la UNR y del CONICET. Miembro del Centro de Estudios Medioambientales (CUEM).

Alejo Ferrer. Estudiante de Medicina, Universidad Nacional de Rosario. Técnico en Epidemiología, UNR. Becario en el Laboratorio de Biología Ósea. Ayudante alumno de la Cátedra de Química Biológica, Facultad de Ciencias Médicas, UNR. Docente del curso Fundamentos teórico-prácticos para auxiliares de laboratorio, Química Biológica Avanzada para investigadores del área Biomédica y Capacitación en el manejo de bases de datos para el estudio de las ciencias biomédicas del Centro Universitario de Estudios Medioambientales (CUEM).

Gabriel Balmaceda. Estudiante de Medicina, Universidad Nacional de Rosario. Auxiliar del Centro Universitario de Estudios Medioambientales (CUEM), Ayudante de la Cátedra de Química Biológica, Facultad de Ciencias Médicas, UNR y docente del curso Fundamentos básicos para auxiliares de laboratorio. Director del Comité Científico de la Asociación Científica Rosarina de Estudiantes de Medicina. Vice-Director del Comité Científico de la Federación Argentina Científica de Estudiantes de la Salud. Director del Boletín Científico MaterCiencia y Director de la Revista Ciencia In Situ .

Maela Lupo. Licenciada en Biotecnología y Doctora en Ciencias Biomédicas. Universidad Nacional de Rosario. Docente de Química Biológica Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Investigadora del Centro Universitario de Estudios Medioambientales (CUEM). Docente de cursos de posgrado. Autora de varios trabajos publicados en revistas internacionales y capítulos de libros.

Chulibert María Eugenia. Licenciada en Nutrición. Facultad de Química de la Universidad del Centro Educativo Latinoamericano. Becaria doctoral de CONICET y alumna del Doctorado en Ciencias Biomédicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Miembro del Centro Universitario de Estudios Medioambientales (CUEM). Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Docente del Departamento de Docencia del CUEM. Docente del área Química Biológica del Centro de Estudios Superiores.

Algunas aclaraciones para utilizar el libro.

1- A lo largo del libro hallará textos cuyos contenidos en su mayoría se hallan actualizados y controlados contra bases de datos de prestigiosas instituciones, como son uniprot, brenda, hpa, smpdb,hmdb, etc.

2- Los capítulos que lo ameritan presentan ejercitación, cuyas respuestas se encuentran al pie de la misma página en una tipografía de menor tamaño de manera que pueda verificar y validar su conocimiento.

En las preguntas sugeridas se utilizan metodologías del siguiente tipo:

- V-F. El párrafo en análisis tiene una respuesta: verdadero o falso.
- Preguntas de múltiple elección. En estos ejercicios existe una sola respuesta correcta.
- Preguntas causa consecuencia: en estas preguntas existen dos proposiciones separadas por un **porque**. Las respuestas son las siguientes letras según el grado de verdad de las proposiciones:

  A- cuando la primera y la segunda proposición son correctas y la segunda es la causa de la primera

  B- cuando ambas proposiciones son correctas pero la segunda no es la causa de la primera.

  C- cuando la primera es verdadera y la segunda falsa.

  D- cuando la primera es falsa y la segunda verdadera.

  E- cuando ambas proposiciones son falsas.

  Por ejemplo

  ....B.... Las enzimas aumentan la velocidad de reacción **porque** son específicas.

  Las dos proposiciones son correctas, pero la segunda no es la causa de la primera. Por lo tanto la respuesta es B.
- Párrafos a completar: en algunos casos se dan las palabras a utilizar pudiendo sobrar palabras. En otros no se dan las palabras

En los problemas de resolución numérica se indica en la respuesta el resultado final.

3- La mayoría de los temas tiene un vídeo asociado, utilizando los mismos gráficos que el texto, narrado por los autores del libro. Solo tiene que aproximar su smartphone al código QR y ver el vídeo del tema en estudio. En algunos casos le será más provechosa la lectura y luego ver el vídeo, en otros casos el orden contrario será beneficioso.



Tabla de contenidos

1. ESTADOS DE AGREGACIÓN DE LA MATERIA

1.1. Introducción

Si bien este curso tendrá una complejidad elevada y orientada a la química biológica, se comenzará desde conceptos muy básicos pertenecientes a la química general y otras ramas de la química. El ánimo de este enfoque del libro es permitir el inicio, aún, con escasos conocimientos de esta ciencia.

La química se define como la ciencia que estudia la materia y sus transformaciones.



La química puede clasificarse de muchas maneras, pero la más común es según los objetos de estudio. Así podemos tener:

Química inorgánica: aquella que estudia los compuestos inorgánicos y sus transformaciones. Se entiende por compuesto inorgánico aquel que no involucra cadenas carbonadas.

Química orgánica o del carbono: es aquella que estudia los compuestos en los que interviene el carbono, especialmente cuando éste forma enlaces consigo mismo.

Química Biológica o bioquímica: es aquella que estudia los compuestos que forman los organismos vivos y las transformaciones que entre ellos ocurre, conocidas como metabolismo.

Pero por supuesto tenemos otras ramas como la inmunoquímica, histoquímica, etc. Cada una de ellas tendrá diferentes tipos de objetos de estudio, pero la base será la misma. Por ejemplo la histoquímica, estudia las sustancias relacionadas a estructuras tisulares, celulares y subcelulares, habitualmente observables a nivel microscópico.

1.1.1 Materia

Es todo aquello que ocupa un lugar en el espacio, tiene peso e impresiona directa o indirectamente nuestros sentidos. Es fácil comprender que una manzana es materia, la vemos y pesa. Pero otras cosas también son materia, como el aire. Estamos hechos de materia y estamos inmersos en materia. Ésta puede estar muy condensada como ocurre con un trozo de hierro o menos condensada como ocurre con el aire, pero es materia.

1.1.2 Cuerpo

La materia se nos presenta fraccionada y cada una de estas fracciones las llamamos cuerpos. Podemos decir que un cuerpo es una porción limitada de materia. Por ejemplo, una moneda está formada por materia y tiene límites claros. Aun si no existen los límites claros puede seguir siendo un cuerpo, como ocurre con el agua que se adapta a la forma del recipiente que la contiene.

Los cuerpos tienen tres propiedades fundamentales, que por estar formados por materia podríamos considerar también que son las propiedades de la materia o de las sustancias:

1- inercia: todo cuerpo tiende a permanecer en reposo o movimiento si no hay una fuerza externa que modifique dicho estado.

2- extensión: todo cuerpo tiene dimensiones, pudiendo ser muy pequeñas como el caso de un ribosoma o muy grandes como podría ser un planeta.

3- impenetrabilidad. Un cuerpo no puede ocupar el lugar de otro.

Además pueden tener otras propiedades que no son comunes a todos los cuerpos, como por ejemplo el brillo, sabor agrio, etc.



1.1.3 Sustancia

Si comparamos dos bolitas (2 cuerpos), una de vidrio y otra de oro, vemos que difieren en sus propiedades. Ambos cuerpos están formados por materia, pero es evidente que son diferentes entre sí. En este caso son distintas calidades de materia las que componen ambas bolitas. Las diferentes calidades con las que se presenta la materia representa diferentes sustancias. Es decir, que podemos definir a las sustancias como las diferentes calidades de materia.
Veamos un ejemplo:
Un anillo de oro: es un cuerpo formado por materia, donde la materia tiene características especiales y se llama oro. Es decir, el oro es un tipo de materia, diferente de otros tipos, pero materia al fin. Esto significa que toda sustancia es materia y toda la materia se nos presentará como diferentes sustancias.
Supongamos que dispongo de dos bolitas de igual diámetro, una de oro y otra de aluminio. Podríamos decir que son cuerpos iguales, ambos formados por materia pero la sustancia que las constituye es diferente, mientras en un caso es oro, en el otro es aluminio.
En un tipo de clasificación podemos dividir a las sustancias como simples y compuestas.

Sustancia simple

Es aquella en la cual las moléculas que la componen están formadas por un sólo tipo de átomos. Por ejemplo, el oxígeno (O_2) y el ozono (O_3).

Sustancia compuesta

Es aquella que tiene moléculas formadas por diferentes tipos de átomos. Por ejemplo el carbonato de calcio: $CaCO_3$.
Surgen de las definiciones anteriores dos conceptos: átomos y moléculas.

Molécula

Es la menor porción de la materia que conserva las propiedades de la sustancia a la cual pertenece. Las moléculas están formadas por átomos. Puede haber moléculas mono, di, tri y poliatómicas, dependiendo si están formadas por 1, 2, 3 o más átomos. Por ejemplo, el bromo (Br_2), oxígeno (O_2), nitrógeno (N_2) son moléculas diatómicas formadas por un sólo tipo de átomo. En cambio el ácido clorhídrico (HCl) es también una molécula diatómica, pero formada por átomos distintos.

Átomo

Es la menor porción de la materia que puede intervenir en una reacción química, es decir, una transformación en la que una o más sustancias pueden transformarse en una o más sustancias distintas.

1.2. Propiedades de la materia

La materia y, por ende, las sustancias tienen otras propiedades además de las tres fundamentales mencionadas anteriormente. Son propiedades de la materia: el brillo, la conductividad eléctrica, la ductilidad, la dureza, etc. Existen diferentes formas de clasificar a las propiedades.
En una clasificación podemos dividir a las propiedades en extensivas e intensivas. Las propiedades extensivas son aquellas que dependen del tamaño del cuerpo, mientras que las intensivas son independiente de las dimensiones del cuerpo en cuestión.
Ejemplo: el peso es una propiedad extensiva, cuanto más grande es el cuerpo que consideramos, mayor es su peso. Las dimensiones largo, ancho, alto, diámetro, radio, superficie y el volumen son ejemplos sencillos de comprender propiedades extensivas. En cambio, el color no depende del tamaño del cuerpo, y, por lo tanto, el color es una propiedad intensiva. Otras propiedades como la conductividad, el pH y la concentración, también son intensivas, pero su significado puede ser en

esta etapa del aprendizaje dificultoso de comprender.
El cociente de dos propiedades extensivas da normalmente una propiedad intensiva, pero no es el único mecanismo de definir una propiedad intensiva. Por ejemplo, la densidad es una propiedad intensiva y la misma se calcula conociendo la masa y el volumen de un cuerpo, que son dos propiedades extensivas.

$$densidad = \frac{masa}{volumen}$$

Ecuación 1.1

La concentración de una solución, tema que veremos más adelante, también es una propiedad intensiva y se define por el cociente de la cantidad de una sustancia que se halla en un dado volumen de una solución.

$$concentración = \frac{cantidad\ de\ soluto}{volumen\ de\ solución}$$

Ecuación 1.2

1.3. Estados de agregación de la materia

De la observación del medio en que vivimos surge claramente que la materia se presenta de maneras diferentes tanto en formas (cuerpos) como calidades (sustancias). Pero también surge de la observación que una misma sustancia la podemos tener con diferentes propiedades físicas. La más evidente es el agua. Cuando colocamos un recipiente con agua en una freezer, es claro que las propiedades han cambiado a lo largo del proceso. Cuando la colocamos podía volcarse del recipiente, pero luego de un tiempo ya no puede ocurrir más este proceso. Lo mismo ocurre si colocamos un recipiente con agua sobre el fuego, veremos que se va reduciendo el volumen de agua y a la vez aparece el vapor de agua sobre el recipiente. Estas diferentes formas que pueden presentarse de una dada sustancia se conocen como estados de agregación de la materia. Existen tres estados fundamentales de la materia: sólido, líquido y gaseoso. Que una sustancia exista en alguno de estos estados depende de las fuerzas de atracción y repulsión de las moléculas que forman la materia.

1.3.1 Estado sólido

Este estado de agregación presenta fuerzas de atracción entre las moléculas mayores que las de repulsión, tiene volumen definido, forma propia, sus moléculas se hallan en un ordenamiento regular, su volumen se modifica poco por la presión (son poco compresibles), son muy poco fluidos, es decir, que es muy difícil hacerlos pasar por orificios pequeños.

1.3.2 Estado líquido

El estado líquido presenta fuerzas de atracción similares a las de repulsión, tiene volumen definido pero no forma propia, sus moléculas se hallan en estado de movimiento, su volumen se modifica poco por la presión, son más fluidos que los sólidos y se amoldan al recipiente que los contiene.

1.3.3 Estado gaseoso

La materia en estado gaseoso presenta fuerzas de atracción menores que las de repulsión, no tiene volumen definido ni forma propia, sus moléculas se hallan en estado de amplio movimiento y desorden. Su volumen se modifica mucho al aplicar presión (son compresibles). Es el estado de agregación más fluido.

El estado gaseoso puede presentarse en dos formas indistinguibles para nosotros: gas y vapor. En principio consideraremos vapor y gas como la misma cosa, un estado de la materia caracterizado por alta compresibilidad y posibilidad de fluir con facilidad.
Una sustancia puede encontrarse en cualquiera de los tres estados, dependiendo de las condiciones y según cambien estas condiciones, la sustancia puede cambiar de un estado a otro. El cambio de un estado a otro es una modificación de la sustancia en algunas de sus propiedades pero sin cambio de la sustancia, por lo tanto el cambio de estado es una transformación física y no química. Las transformaciones químicas representan cambios en la sustancia. Por ejemplo, si tenemos una hoja (cuerpo) de papel (sustancia) que está compuesta por ceFigura 1.1. Clasificación de vías metabólicas por su posibilidad de inversión.lulosa (sustancia compuesta) que la hago reaccionar con oxígeno a través de un proceso de combustión, se obtendrá dióxido de carbono y agua como producto, desapareciendo el papel. Este es un fenómeno o transformación química, uno de los objetos de estudio de la química.

1.4. Cambios de estado

A continuación se mencionan los cambios de estado que puede experimentar la materia:
Fusión: es el paso de estado sólido a líquido. Se produce a una temperatura definida, llamado punto o temperatura de fusión. Por ejemplo, el agua funde a 0° C, pasando de hielo a agua líquida.
Solidificación: es el pasaje de líquido a sólido, se produce también a una temperatura definida, conocida como punto de solidificación o de congelación para el caso particular del agua. El punto de solidificación coincide en valor numérico con el punto de fusión. Para el agua la solidificación (formación de hielo) tiene lugar a 0° C.
Vaporización: es el pasaje de estado líquido a estado gaseoso. Se denomina evaporación cuando se produce a cualquier temperatura y sólo se produce en la superficie del líquido. Por ejemplo, el agua se evapora ya sea un día de 10° o de 35°C. Se denomina ebullición cuando el pasaje se produce en toda la masa del líquido, comúnmente cuando se produce este pasaje se dice que el líquido hierve. La ebullición se produce a una temperatura definida, para el agua este pasaje se da a 100° C. La temperatura a la cual se produce la ebullición se conoce como temperatura o punto de ebullición..
Condensación: es cuando se produce el pasaje de estado gaseoso vapor a estado líquido. En cambio, se llama licuefacción al pasaje de estado gaseoso gas a líquido. Un gas es una sustancia que en estado gaseoso, para pasar al estado líquido necesita disminución de temperatura y habitualmente aumento de presión. Por otra parte el vapor es la forma gaseosa que para pasar al estado líquido solo le alcanza con un aumento de presión.
Volatilización: es el pasaje de estado sólido a gaseoso directamente sin pasar por el estado líquido. No es un cambio de estado común, pero se puede observar, por ejemplo, en el caso de la naftalina que pasa directamente de sólido a vapor o cuando hervimos determinadas verduras que liberan ácidos volátiles.
Sublimación: es el pasaje de gas a sólido sin pasar por el estado líquido. Es poco común observar éste cambio de estado en la vida cotidiana.

1.5. Estudio de la química

La química, como toda ciencia, tiene objetos de estudio y representaciones de esos objetos. Si bien iremos profundizando sobre los mismos a lo largo del curso, en este sitio haremos una breve introducción para tener claridad de los términos utilizados.
Recordemos la definición de química: ciencia que estudia la materia y sus transformaciones.

Veamos una secuencia de conceptos.
La materia es todo lo que nos rodea y se presenta bajo diferentes calidades de las sustancias y, a su vez, éstas se presentan con formas o tamaños, llamados cuerpos.
Ejemplo:
Tengo una bolita (cuerpo) de aluminio (sustancia). También podría tener una bolita (cuerpo) de mármol (sustancia). El aluminio y el mármol son sustancias diferentes. El aluminio está formado sólo por átomos de aluminio (por lo que decimos que es una sustancia simple) mientras que el mármol está formado por moléculas de carbonato de calcio (lo que le da la denominación de sustancia compuesta).
Las sustancias sean simples o compuestas son objetos reales que encontraré en el medio ambiente, ya sea en una mina, en un supermercado o al costado del camino. Cuando trabajemos con ellos usaremos representaciones simbólicas. Para los átomos utilizaremos símbolos y para las sustancias fórmulas.

1.5.1 Símbolo

Un símbolo es una representación gráfica de un átomo. Por ejemplo, al aluminio lo representaré por símbolo Al. Los símbolos se escriben siempre con una o dos letras, siempre la primera en mayúscula. Ejemplo: O, N, F, Si, P, Se, S, Na. En general los símbolos se originan en palabras del latín como el símbolo del sodio: Na se origina de la palabra Natrium, palabra del latín. Los símbolos de los elementos los podemos hallar en la tabla periódica de los elementos.
La tabla periódica es una clasificación de los elementos donde podemos hallar las principales propiedades de cada elemento, sin embargo a esta altura de la civilización colocando sodio en cualquier buscador, nos dirigimos a Wikipedia, donde hallaremos la información necesaria del elemento; incluyen su historia, aplicaciones y hasta fotos de cuerpos formados por este elemento.

1.5.2 Fórmula

Una fórmula es una representación gráfica de una sustancia formada por más de un átomo. Por ejemplo, al agua la representaré por H_2O. El agua es una sustancia compuesta porque está formada por más de un tipo de átomos: dos átomos de hidrógeno (H) y un átomo de oxígeno (O). Podemos tener fórmulas como O_2, que representa el oxígeno que se halla en el aire y respiramos a lo largo de toda la vida. Es una sustancia simple, ya que está formada por un mismo tipo de átomos. Si bien estudiaremos formas sistemáticas y razonadas de construir fórmulas de compuestos, en internet podemos acceder a ellas con las propiedades de la sustancia y todos los datos necesarios. Siempre Wikipedia es un buen buscador, ya que está enlazado con otros sitios de prestigio y confiables. Existen por supuesto otras bases de datos creadas por universidades o instituciones de renombre a nivel mundial que agrupan compuestos por sus orígenes, aplicaciones, estructuras y funciones. Así, podremos encontrar páginas en las que hallamos compuestos predominantemente del metabolismo humano, de los seres vivos en general, drogas, moléculas transportadoras, enzimas, etc.

1.5.3 Elemento

Un elemento es cada uno de los átomos que podemos hallar en el universo. Son elementos: oxígeno (O), nitrógeno (N), etc. Los elementos se representan con símbolos.

1.5.4 Reacción química

Una reacción química es un proceso por el cual una o más sustancias dan una o más sustancias diferentes. Por ejemplo, si coloco oxígeno e hidrógeno en contacto, en ciertas condiciones ellos reaccionarán y formarán agua. Llamamos reactivos al oxígeno y el hidrógeno y productos al agua.

Los reactivos son los que se consumen y productos los que se forman durante un proceso químico. Cuando estudiemos esta transformación química utilizaremos representaciones gráficas que se llaman ecuaciones químicas y que se escriben habitualmente como:

$H_2 + O_2 = H_2O$

Puede utilizarse en lugar del signo = una flecha (→)

Quedaría entonces:

$2H_2 + O_2 \rightarrow 2H_2O$

Obviamente reactivos y productos de una ecuación química se representan con símbolos o fórmulas dependiendo que sean elementos o sustancias (simples o compuestas). La ecuación anterior es la representación simbólica del proceso de formación de agua y nos está indicando, por un lado, que una de las formas de obtener agua es utilizando las sustancia simples oxígeno e hidrógeno y, por otro lado, que para formar 2 moléculas de agua necesitamos dos moléculas de hidrógeno y una molécula de oxígeno.

2. COMPUESTOS INORGÁNICOS

Como vimos anteriormente la materia se presenta con diferentes propiedades a las que llamamos sustancias. Una sustancia puede ser simple o compuesta. Se dice que es simple cuando está formada por un mismo tipo de átomos y compuesta cuando está formada por más de un tipo de átomos. Las sustancias simples son escasas a la par del incontable número de las sustancias compuestas. Estas últimas se hallan en tanta cantidad y variedad que es común estudiarla inclusive en diferentes materias o áreas del conocimiento. Así tenemos los compuestos inorgánicos, orgánicos y biológicos, como una simple clasificación.

Se define a un compuesto inorgánico como aquel compuesto formado por átomos diferentes pero que no incluyen al carbono unido consigo mismo. Los compuestos orgánicos contrariamente, son aquellos que tienen carbono y éstos se hallan unidos entre sí formando cadenas carbonadas. Por otra parte los compuestos biológicos o biomoléculas son estructuras químicas formadas por carbono unidos consigo mismo, pero que son sintetizados por organismos vivos. Podríamos considerar que los compuestos biológicos son un grupo dentro de los compuestos orgánicos.

Recordemos algunos conceptos!

Símbolo: es la representación gráfica de un átomo de un dado elemento. Por ejemplo un átomo del elemento sodio se representa con Na. Un átomo de carbono se representa con C.

Fórmula: es la representación gráfica de una sustancia, ya sea simple o compuesta. Por ejemplo la representación del ácido clorhídrico se hace a través de la fórmula HCl (sustancia compuesta), mientras que la del ozono por la fórmula O_3 (sustancia simple).

Comenzaremos a introducirnos en las estructuras químicas de los compuestos dando algunos rudimentos de las fórmulas de los compuestos inorgánicos. Dentro de las sustancias estudiaremos: óxidos básicos y ácidos, oxoácidos, hidróxidos, sales e hidruros.

En un compuesto químico de la clasificación que sea, los átomos se encuentran unidos por enlaces químicos. Cada átomo tiene una determinada capacidad de unión y no otra. A modo ilustrativo podríamos utilizar una comparación. Supongamos que tenemos dos electrodomésticos, uno con un enchufe de dos patas redondas y otro electrodoméstico con un enchufe de tres patas planas. En la pared tenemos un enchufe con tres orificios planos. Es obvio que solo podré enchufar el electrodoméstico que tiene tres patas planas y no el otro. Con los átomos pasa igual. Cada átomo tiene una capacidad de combinación que podríamos interpretar como enchufes o ganchos. Una regla práctica rudimentaria pero entendible es que los átomos al unirse a través de estos "ganchos" lo hacen sin dejar ningún gancho libre. Estos "ganchos" con los que se unen los átomos se los conoce como valencias o capacidad de combinación. Los átomos se ligan entre sí utilizando un número de enlaces determinado. Estas posibilidades de enlaces se denominan valencias, capacidad de combinación y como veremos más adelante está íntimamente relacionado al número de oxidación. Por ejemplo cuando el sodio se une a otro átomo sólo puede establecer un enlace, entonces se dice que tiene valencia 1.

En el caso de los electrodomésticos diríamos que uno de ellos tiene valencia 2 y el otro valencia 3. Por otra parte el enchufe de la pared tendría valencia 3.

Las valencias pueden obtenerse de la tabla periódica. La misma es común hallarla con signo positivo o negativo, que enteremos su significado más adelante. En principio utilizaremos una breve lista de los elementos más comunes para comprender los principios por los cuales se forman los compuestos inorgánicos. La lista siguiente da las valencias más comunes de los elementos más utilizados. Como se puede ver algunos elementos tienen una única forma de combinación, en

cambio otros tienen diferentes capacidades de combinación. Por ejemplo el aluminio solo se puede unir a otro átomo utilizando 3 "valencias". En cambio el Hg, puede hacerlo en algunos casos con una capacidad de combinación de 1 "valencia" y en otros casos con 2 "valencias".

valencia	elementos
1	Li, Na, K, Rb, Cs, H, Ag, F
2	O, Ca, Ba, Be, Mg, Cd, Zn
3	Al, B
4	C, Si
1,2	Hg, Cu
1,3	Au, Tl
2,3	Fe, Co, Ni
2,4	Pb, Sn
3,5	N, As, Sb, P
2,4,6	S, Se, Te
1,3,5,7	Cl, Br, I

Para escribir la fórmula de una sustancia es importante tener presente que al unirse los elementos se unen valencias de uno con valencias del otro y no deben quedar valencias libres.
Por ejemplo el O tiene valencia 2 y el H valencia 1. Al unirse ambos, cada valencia del H se liga a una del oxígeno, por lo tanto son necesarios dos H por cada O. De esta manera la fórmula que resulta es H_2O, que es la fórmula del agua, Figura 2.1.

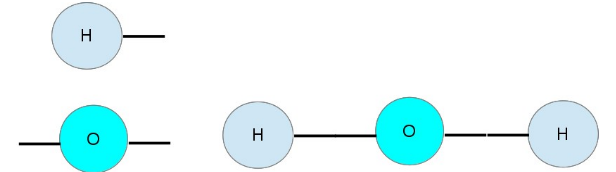


Figura 2.1. Formación de la molécula de agua

Otro ejemplo es la unión de N e H, en este caso el N actúa con valencia 3 y el H con 1; por lo que son necesarios 3 H por cada nitrógeno, quedando la fórmula NH_3. Como se puede ver en ambas fórmulas queda debajo de cada elemento la valencia del otro elemento. Esta es la regla general para escribir una fórmula de cualquier compuesto: "se colocan los elementos y se escribe como subíndice la valencia del otro"
Ej: escribir la fórmula que resulta de ligar el N con valencia 5 y el O con valencia 2.
Respuesta: Coloque los dos símbolos
N O
coloque como subíndice de cada símbolo la valencia del otro
N_2O_5
Es la fórmula molecular de pentóxido de dinitrógeno.
Si bien este principio de construcción no es siempre aplicable y en algunos casos se requiere un poco más de trabajo, siempre subyace ese mecanismo.
A continuación veremos los compuestos inorgánicos más comunes.

2.1. Óxidos básicos

Son compuestos que resultan de la combinación entre oxígeno y un metal. Los metales son elementos que se hallan en general ubicados en la parte izquierda de la tabla periódica y tienen

ciertas propiedades como el brillo y la conducción del calor y la electricidad.
Construyamos el óxido básico que resulta de la combinación entre oxígeno y sodio. Se colocan los símbolos de los elementos y se intercambian valencias.



Ej. Na_2O

Se nombran de dos maneras: 1) óxido de sodio
2) monóxido de disodio

Cuando el metal tenga más de una valencia puede dar dos óxidos diferentes. En la nomenclatura se le coloca la terminación oso al compuesto en el que el metal tiene menor valencia y terminación ico al compuesto con mayor valencia.
Ej: el Fe tiene valencia 2 y 3
Con valencia 2: Fe_2O_2 se simplifican los subíndices, quedando FeO
La nomenclatura es: óxido ferroso, monóxido de hierro u óxido de hierro (II).
Con valencia 3: Fe_2O_3, en este caso la fórmula no sufre simplificación.
La nomenclatura es óxido férrico, trióxido de dihierro u óxido de hierro (III).
Ejercicio: escribir la fórmula de los siguientes óxidos:

óxido de calcio
óxido cobáltico
óxido de aluminio

Respuesta: CaO, Co_2O_3, Al_2O_3
Resumen: para escribir un óxido básico se coloca primer el símbolo del metal, luego el oxígeno. Como subíndice del metal se coloca 2 (la valencia del oxígeno) y como subíndice del oxígeno la valencia del metal. Si ambos subíndices son múltiplos se simplifican. Existen varias formas de nombrar un óxido básico, la más sencilla es como "óxido de (nombre del metal)" para metales con una sola valencia, "óxido (nombre del metal con terminación oso)" para el óxido de un metal con la menor de sus valencias y "óxido (nombre del metal con terminación ico)" para el óxido de un metal con la mayor de sus valencias.

2.2. Óxidos ácidos

Son la combinación de oxígeno con un no metal. Los no metales se hallan en la parte derecha de la tabla periódica. En general son gases o sólidos.
Un ejemplo clásico de un no metal es el cloro, que pertenece a la familia de los halógenos. Este halógeno tiene valencias 1, 3, 5 y 7. Con valencia 5 podría combinarse con el oxígeno, formado un compuesto:
Cl_2O_5, su nombre es pentóxido de dicloro.
Ejercicios: Escribir la fórmula de los siguientes compuestos:

trióxido de azufre
pentóxido de dinitrógeno
dióxido de carbono

Respuesta: SO_3, N_2O_5 y CO_2.
Resumen: para escribir un óxido ácido se coloca primer el símbolo del no metal, luego el oxígeno. Como subíndice del no metal se coloca 2 (la valencia del oxígeno) y como subíndice del oxígeno la valencia del no metal. Si ambos subíndices son múltiplos se simplifican. Habitualmente se nombran indicando el nombre del oxígeno y del no metal precedidos por prefijos que indican el número de átomos de cada elemento: (mono-di-tri-penta) óxido de (mono-di) nombre del no metal

2.3. Hidróxidos

Son compuestos ternarios que resultan de la unión de un metal con el radical hidroxilo u oxhidrilo: OH. Este radical tiene valencia 1. Se entiende por compuesto ternario, aquel que contiene tres átomos de diferentes elementos. En realidad el oxhidrilo puede pensarse como un oxígeno con valencia 2 que se unió a un hidrógeno con valencia 1, quedando al oxígeno una valencia libre. La escritura de la fórmula sigue las mismas reglas, se coloca el átomo del metal y a la derecha el grupo oxhidrilo. Se intercambian valencias como en cualquier fórmula.

Para el hierro con valencia 3 la fórmula resulta: $Fe(OH)_3$. La nomenclatura se da siempre con la palabra hidróxido seguido del nombre del metal con terminación oso o ico dependiendo si actúa con la menor o la mayor valencia. En este caso se denomina hidróxido férrico o hidróxido de hierro (III). En cambio si el hierro actúa con valencia 2, quedará $Fe(OH)_2$ y su nomenclatura es hidróxido ferroso o hidróxido de hierro (II).

En el caso de un metal que tiene una sola valencia como el potasio queda: K(OH). Su nomenclatura es hidróxido de potasio. También se puede llamar hidróxido potásico. Cuando tiene una sola valencia se lo trata como si fuera la mayor valencia. Para los hidróxidos, como el K(OH), donde como subíndice del oxhidrilo quedó un 1, se pueden omitir los paréntesis, quedando la fórmula KOH.

Ejercicios: Escribir las fórmulas de los siguientes hidróxidos:

hidróxido de aluminio
hidróxido niqueloso
hidróxido de sodio

Respuestas: $Al(OH)_3$, $Ni(OH)_2$, Na (OH).

2.4. Hidrácidos

Resultan de la combinación del hidrógeno con un no metal. Los no metales que forman hidrácidos son: Cl, Br, I, F, S, Se y Te con su menor valencia. La nomenclatura de estos es: ácido seguido del nombre del no metal terminado en hídrico o el nombre del no metal terminado en uro y seguido de las palabras "de hidrógeno".

Por ejemplo el cloro actúa con valencia 1, generando el siguiente hidrácido:

HCl y su nombre es ácido clorhídrico o cloruro de hidrógeno.

2.5. Oxoácidos

Los oxoácidos son compuestos ternarios, formados por un no metal, oxígeno e hidrógeno. Para la escritura de la fórmula el mecanismo es diferente: primero se debe escribir el óxido ácido correspondiente y luego sumarle agua. Por ejemplo si se desea escribir la fórmula de ácido sulfúrico se debe hacer el siguiente razonamiento. La terminación ico indica que el azufre está actuando con la mayor valencia. Para formar oxoácidos el azufre puede utilizar valencia 4 o 6. En este caso lo está haciendo con valencia 6. Entonces primero formamos el oxido ácido con valencia 6

S_2O_6

como los subíndices son múltiplos pueden simplificarse por división por 2, resultando

SO_3

luego le sumamos una molécula de agua

$SO_3 + H_2O \rightarrow H_2SO_4$ ácido sulfúrico

Intente escribir la fórmula de ácido sulfuroso, sabiendo que el azufre actúa en este compuesto con valencia 4.

Respuesta:

$SO_2 + H_2O \rightarrow H_2SO_3$.

Existen casos especiales, por ejemplo el cloro que tiene valencias: 1, 3, 5, y 7, cuando forma oxoácidos, se deben agregar a los nombres algunos prefijos. Para las dos valencias menores (1 y 3) la terminación será oso y para las dos mayores (5 y 7) la terminación será ico. Para distinguir a los dos oxoácidos de menor valencia, al menor de los dos se le agrega el prefijo hipo. De manera similar para distinguir a los dos oxoácidos con mayor valencia que terminan en ico, se le agrega al de mayor valencia el prefijo per.
con valencia 1: ácido **hipo**cloroso: $HClO$.
con valencia 3: ácido cloroso: $HClO_2$.
con valencia 5: ácido clórico: $HClO_3$.
con valencia 7: ácido **per**clórico: $HClO_4$.
Casos similares al cloro son el bromo y el iodo.
Otro tipo de excepción corresponde al fósforo, que cuando forma el oxoácido puede combinarse con 1, 2 o 3 moléculas de agua: Por ejemplo con valencia 5 el fósforo da los siguientes oxoácidos:
Con una molécula de agua

$P_2O_5 + H_2O \rightarrow H_2P_2O_6$

En este caso se puede simplificar y la fórmula que se obtiene es: HPO_3 y su nombre es ácido **meta**fosfórico. El prefijo **meta** indica una molécula de agua.
Con dos moléculas de agua

$P_2O_5 + 2\,H_2O \rightarrow H_4P_2O_7$

Que se llama ácido **piro**fosfórico; el prefijo **piro** indica 2 moléculas de agua.
Con tres moléculas de agua

$P_2O_5 + 3\,H_2O \rightarrow H_6P_2O_8$

que luego de simplificar se obtiene el ácido **orto**fosfórico: H_3PO_4. El prefijo **orto** indica 3 moléculas de agua.
El arsénico y el antimonio dan el mismo tipo de compuestos que el fósforo. El boro y el silicio dan compuestos similares pero tienen algunas variantes que resultarán fácil de comprender cuando los enfrente.

2.6. Radicales ácidos



Si a un oxoácido o hidrácido se le quitan los hidrógenos se obtiene un radical ácido. La nomenclatura del radical es igual al nombre del ácido del cual se originó pero cambiando la terminación **ico** por **ato** u **oso** por **ito**.
Por ejemplo: a partir del ácido sulfúrico : H_2SO_4, se obtiene: SO_4 al quitarle los dos hidrógenos, que es el radical sulfato. Si se le hubiera quitado sólo un hidrógeno se obtendría HSO_4, que es el radical sulfato monoácido (por quedarse con un hidrógeno).
Es importante tener en cuenta que un radical tiene una valencia que es igual al número de hidrógenos que se le han quitado. Por ejemplo para el radical sulfato la valencia es 2, mientras que el sulfato monoácido tiene valencia 1.
Hagamos algunos ejercicios: Escribir las fórmulas de los siguientes oxoácidos y de sus radicales ácidos. Indicar además la valencia de cada radical y su nombre :

1- ácido carbónico
2- ácido nitroso

3- ácido ortofosfórico
Resolución: veamos en el primer caso
El ácido carbónico es un oxoácido (la palabra "ácido" y la terminación "ico" estando en compuestos inorgánicos nos orienta en este caso). Recuerdo que esto no es aplicable a toda la química. El ácido propiónico, con las mismas características de su nomenclatura es un ácido orgánico y el ácido glutámico es un aminoácido. Lo que si es regla general es que si comienza con "ácido" es un compuesto que al disolverlo en agua tendrá comportamiento ácido, es decir liberará hidrógenos.
El ácido carbónico involucra carbono con valencia 4. Si lo escribiéramos desde su inicio utilizando el razonamiento, primero combinaríamos el dióxido de carbono con el agua, para obtener el ácido carbónico
$CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3$
Ahora escribamos los radicales ácidos. Recordemos que es la misma estructura del ácido pero quitando los hidrógenos. Como tiene dos hidrógenos podemos generar dos radicales
HCO_3
CO_3
Veamos su nomenclatura y valencia. Ambos provienen del ácido carbónico, entonces eliminamos la palabra ácido y cambiamos la terminación **ico** por **ato**. Si hubiera terminado en oso, se cambiaría por la terminación **ito**.
Luego agregaremos a continuación la palabra monoácido, si quedó con un hidrógeno, diácido si quedó con dos y triácido si se quedó con tres hidrógenos. No se agrega nada si quedó sin hidrógenos Recuerde que para dar un radical al menos debe perder un hidrógeno
Para la valencia, debemos contar cuantos hidrógenos perdió. Si el ácido tenía dos y el radical quedó con uno, indica que perdió un hidrógeno y esa es su valencia. Si el ácido tenía dos y perdió los dos, pues la valencia será dos.
HCO_3 : ~~ácido~~ carbón~~ico~~**ato mono ácido : carbonato monoácido – valencia 1**
CO_3 : ~~ácido~~ carbón~~ico~~**ato : carbonato – valencia 2**
Ahora veamos el caso 2
Ácido nitroso HNO_2
Como este ácido tiene un solo hidrógeno, solo podrá perder ese hidrógeno.
NO_2 : ~~ácido~~ nitr~~oso~~**ito : nitrito – valencia 1**
El caso 3 es el ácido ortofosfórico cuya formula es
H_3PO_4
Por tener tres hidrógenos, este compuesto puede perder 1, 2 y hasta tres hidrógenos, en cada caso la valencia del radical correspondiente será 1, 2 o 3 y la cantidad de hidrógenos que quedarán en el radical serán 2, 1 o ninguno. Vemos
H_2PO_4 ~~ácido~~ ortofosf~~órico~~**ato** : ortofosfato diácido – valencia 1
H_1PO_4 ~~ácido~~ ortofosf~~órico~~**ato** : ortofosfato monoáçido – valencia 2
PO_4 ~~ácido~~ ortofosf~~órico~~**ato** : ortofosfato – valencia 3
Nótese que la regla para la nomenclatura eran el reemplazo de **ato** por **ico** e **ito** por **oso**
En algunos casos como el anterior se hacen pequeñas modificaciones. Siguiendo la regla al pie de la letra correspondería
~~ácido~~ ortofosfó~~rico~~ : ortofosfor**ato**
A los fines de mejor pronunciación y nombre mas armónico, suelen eliminarse o agregarse algunas letras o sílabas. En este caso se reemplazó **ato** por **órico**

Los radicales ácidos en realidad son aniones. La valencia asignada como se expresó anteriormente es la carga del radical. Por ejemplo a partir de ácido ortofosfórico: H_3PO_4, podemos obtener tres radicales ácidos, que se originarán en el proceso de disociación del ácido.
$H_2PO_4^-$: fosfato diácido, perdió un hidrógeno, valencia 1, carga 1 -.
HPO_4^{2-}: fosfato monoácido, perdió dos hidrógenos, valencia 2, carga 2 -.
PO_4^{3-}: fosfato, perdió tres hidrógenos, valencia 3, carga 3 -.
Si a un hidrácido se le quita el hidrógeno, se obtiene un radical cuyo nombre termina en uro.
Por ejemplo el ácido sulfhídrico es: H_2S; al quitarle los hidrógenos se obtiene S, que es el sulfuro y cuya valencia es 2.
Si se le quitara un solo hidrógeno se obtendría SH que es el sulfuro monoácido. De la misma manera que para los radicales de los oxoácidos, estos radicales tienen carga negativa coincidente con su valencia.
Hagamos el proceso inverso. Si tenemos un radical deduzcamos de qué ácido proviene. Hagamos el ejercicio con el sulfato monoácido. Debemos cambiar la terminación **ato** por **ico** o bien si su terminación fuera ito, la cambiaríamos por oso y antepondríamos en ambos casos la palabra ácido, eliminando si existieran las palabras monoácido, diácido y triácido.
sulfato monácido : **ácido** sulf~~ato~~**úrico** ~~monoácido~~
En este caso tenemos una situación similar a la explicada anteriormente. Si bien **ato** va por **ico** e **ito** por **oso**. En ese caso se reemplazo **ato** por **úrico**. Si se siguiera al pie de la letra la nomenclatura el ácido se llamaría "ácido súlfico", que no es el nombre con que lo hallaremos.

2.7. Sales

Son compuestos que resultan de la unión entre un radical ácido y un metal. Por ejemplo el sulfito de potasio. Analizando el nombre se puede deducir que el radical es el sulf**ito** que deriva del ácido sulfur**oso**, H_2SO_3, el radical será: SO_3, cuya valencia es 2, al combinarse con el potasio generará: K_2SO_3.
Analicemos otro ejemplo: ortofosfato monoácido de aluminio
ortofosfato deriva del ácido ortofosfórico: H_3PO_4.
como es "monoácido" el radical queda con un hidrógeno, es decir con la estructura: HPO_4, cuya valencia es 2 por haber perdido 2 hidrógenos. Al enfrentar este radical con el aluminio e intercambiar valencias resulta:
$Al_2(HPO_4)_3$

Clasificación de las sales
1- Sales oxigenadas: son aquellas que derivan de oxoácidos y por lo tanto tienen oxígeno en su estructura. Por ejemplo el clorato de aluminio, cuya fórmula es $Al(ClO_3)_3$
2- Sales oxigenada ácidas: provienen de un oxoácido pero el radical ácido tiene hidrógenos. Por ejemplo el ortoarseniato diácido niquélico: $Ni(H_2AsO_4)_3$
En las sales oxigenadas ácidas, especialmente en algunos casos se utiliza otra nomenclatura, de mucha aplicación en ciencias biomédicas. Veamos
El carbonato ácido de sodio, por ejemplo, cuya fórmula es $NaHCO_3$. En algunos casos especiales, y el mencionado es el más común, cuando una sal es ácida se suele eliminar la palabra ácido y colocar delante el prefijo bi (que no quiere decir 2). En este se puede utilizar el nombre bicarbonato de sodio.
3- Sales oxigenadas básicas: son sales provenientes de oxoácidos pero el metal está acompañado de algún oxhidrilo que satura algunas de sus valencias. Por ejemplo el nitrito monobásico

cobáltico:
$[Co (OH)] (NO_2)_2$
Razonémosla
nitrito monobásico cobáltico
nitrito: viene del ácido nitroso, cuya fórmula es HNO_2. El radical será entonces NO_2 con valencia 1 por haber perdido 1 Hidrógeno.
cobáltico: se trata del cobalto con su mayor valencia, es decir 3.
monobásico, quiere decir que tiene un oxhidrilo unido a una valencia del cobalto, por lo tanto Co y oxhidrilo quedaría unidos formando una estructura
Co(OH).
como el cobalto tiene valencia 3, pero una está unida al oxhidrilo, la valencia de la estructura Co(OH) será 2.
Entonces enfrentamos las estructuras e intercambiamos valencias
$Co(OH)\ \ NO_2$
para ver mejor encerramos cada una de ellas entre paréntesis. Note que la primera va entre corchetes, ya que la estructura tiene paréntesis en el oxhidrilo
$[Co(OH)]_1 (NO_2)_{.2}$
podemos eliminar el corchete de la primera, ya que el subíndice es 1.
$[Co(OH)] (NO_2)_{.2}$
y también podemos eliminar el corchete
$Co(OH) (NO_2)_{.2}$

4- Sales no oxigenadas: provienen de un hidrácido. Por ejemplo el cloruro de bario: $BaCl_2$

2.8. Hidratos

Los hidratos son sales que presentan agua unida en proporción constante. Son compuestos comunes en las ciencias biomédicas. Se escribe la fórmula seguida de la cantidad de moléculas de agua. Por ejemplo
$Cu(SO_4).5H_2O$
su nomenclatura es sulfato cúprico pentahidratado.
Escribamos el cloruro de magnesio hexahidratado. Es una sal no oxigenada formada por el radical cloruro y el magnesio con 6 moléculas de agua unidas a su estructura. La fórmula sera
$MgCl_2.6\ H_2O$

2.9. Peróxidos

Los peróxidos son la unión de un metal con el radical peróxido. Este radical está formado por dos átomos de oxígeno unidos entre sí, teniendo el radical valencia 2
Para escribir las estructuras se procede de la misma manera que para los óxidos. Se colocan las estructuras y se intercambian valencias.
Por ejemplo el peróxido correspondiente al sodio. Colocamos las estructuras
$Na\ (O_2)$
intercambiamos valencias
$Na_2\ (O_2)_1$
eliminamos subíndice 1 y paréntesis
Na_2O_2
no se simplifican los dos, ya que el dos debajo del oxígeno es parte del radical peróxido.

Se nombran con la palabra peróxido, seguido del nombre del metal. Para este caso: peróxido de hidrógeno. Estos compuestos en general lo dan elementos metálicos del grupo I y II de la tabla periódica.

2.10. Superóxidos

Los superóxidos son la unión de un metal con el radical superóxido. Este radical está formado por dos átomos de oxígeno unidos entre sí, teniendo el radical valencia 1.
Para escribir las estructuras se procede de la misma manera que para los óxidos. Se colocan las estructuras y se intercambian valencias.
Por ejemplo el superóxido correspondiente al sodio. Colocamos las estructuras
$Na\ (O_2)$
intercambiamos valencias
$Na_1\ (O_2)_1$
eliminamos subíndice 1 y paréntesis
$Na\ O_2$
Se nombran con la palabra superóxido, seguido del nombre del metal. Para este caso: superóxido de hidrógeno. Estos compuestos en general lo dan elementos metálicos del grupo I.

2.11. Práctica

[1]) Escribir las fórmulas de los compuestos que se dan a continuación, indicando de que tipo de compuestos se trata:

a- Ácido ortoarsenioso
b- Ácido bromhídrico
c- Fluoruro
d- Óxido de plata
e- Hidróxido de calcio
f- Nitrito de bario
g- Ortoantimoniato ferroso

[2]). Dar la nomenclatura de los siguientes compuestos

a- $Ba\ (NO_3)_2$.
b- $Al\ (NO_3)_3$.
c- $Fe_2\ (CO_3)_3$.
d- $MgCl_2$.
e- $Zn\ (NO_3)_2$.
f- $CaCl_2$.
g- $Ca\ (NO_3)_2$.

---

1. a- H_3AsO_3: oxoácido.
b- HBr: hidrácido
c- F^- : radical de hidrácido
d- Ag_2O : óxido básico
e- $Ca\ (OH)_2$: hidróxido
f- $Ba\ (NO_2)_2$: sal
g- $Fe_3\ (SbO_4)_2$, sal.
2. a- nitrato de bario
b- nitrato de aluminio
c- carbonato férrico
d- cloruro de magnesio
e- nitrato de cinc
f- cloruro de calcio
g- nitrato de calcio

[3]). Escribir la fórmula molecular de los siguientes compuestos
a- Ortoarseniato niqueloso.
b- Sulfato férrico.
c- Nitrito cobaltoso.
d- Cloruro de magnesio.
e- Ortofosfato ferroso.
f- Cloruro de potasio.
g- Nitrito de estroncio.

[4]). Escribir la fórmula molecular o la nomenclatura de los siguientes compuestos:

Nomenclatura	Fórmula molecular
Hidróxido cuproso	....
Cloruro aúrico	....
....	$Mg_3 (PO_4)_2$
....	HNO_2
Hidróxido de Plata	....
Clorato Férrico	....
....	$K_2 SO_4$
....	$H_2 SO_3$
Trióxido de dinitrógeno	....
clorito ferroso	....
....	$Na_3 PO_4$
....	$H_2 SO_4$
Pentóxido de difósforo	....
hipoiodito férrico	....
....	$Li_2 SO_4$
....	$H_3 PO_4$
Peptóxido de dicloro	....
Iodito ferroso	....
....	$K_3 PO_4$
....	$H_2 TeO_3$

[5]) Escribir la fórmula molecular de los siguientes compuestos:
a- Sulfito ácido de sodio
b- Carbonato básico de aluminio
c- Sulfuro ácido de potasio
d- Peróxido de hidrógeno

---

3. a- $Ni_3 (AsO_4)_2$
b- $Fe_2 (SO_4)_3$
c- $Co (NO_2)_2$
d- $MgCl_2$
e- $Fe_3 (PO_4)_2$
f- KCl
g- $Sr (NO_2)_2$

4. Cu (OH); $AuCl_3$, fosfato de magnesio, ácido nitroso.
Ag (OH); $Fe(ClO_3)_3$, sulfato de potasio, ácido sulfuroso.
$N_2 O_3$; $Fe (ClO_2)_2$; ortofosfato de sodio, ácido sulfúrico.
$P_2 O_5$, $Fe (IO)_3$, sulfato de litio, ácido ortofosfórico.
$Cl_2 O_7$, $Fe (IO_2)_2$, fosfato de potasio, ácido teluroso.

5. a- $NaHSO_3$
b- $Al (OH)CO_3$
c- KHS
d- H_2O_2
e- $LiH_2 PO_4$

e- Ortofosfato diácido de litio

[6]). Escribir la fórmula molecular o la nomenclatura de los siguientes compuestos:

Nomenclatura	fórmula molecular
Hidróxido Férrico	....
Perclorato de aluminio	....
....	Na_2SO_3
....	H_2SO_4
Hidróxido niquélico	....
Sulfito de aluminio	....
....	Na_2TeO_3
....	$H_4P_2O_5$

[7]) Escribir la fórmula molecular del

a- Sulfito cobáltico
b- Nitrito niquélico
c- Ortoarseniato niqueloso
d- Sulfato férrico
e- Nitrito cobaltoso
f- Cloruro de magnesio
g- Ortofosfato férrico
h- Cloruro de calcio

[8]). a- Dar la nomenclatura de los siguientes compuestos
b- en cada caso indicar tipo de compuestos (sal, ácido, hidróxido, etc)

a- $Zn\ (NO_3)_2$.
b- $Al\ (NO_2)_3$.
c- $Co_2\ (CO_3)_3$.
d- $BaCl_2$.
e- $Zn\ (NO_2)_2$.
f- $CdCl_2$.
g- $Ca\ (ClO_3)_2$.
h- $Sr\ (NO_2)_2$

---

6. $Fe(OH)_3$, $Al(ClO_4)_3$, Sulfito de sodio, ácido sulfúrico.
$Ni(OH)_3$, $Al_2(SO_3)_3$, Telurito de sodio, ácido pirofosforoso.
7. a- $Co_2\ (SO_3)_3$, b- $Ni\ (NO_2)_3$, c- $Ni_3\ (AsO_4)_2$, d- $Fe_2\ (SO_4)_3$, e- $Co\ (NO_2)_2$, f- $MfCl_2$, g- $Fe\ PO_4$, h- $CaCl_2$
8. a- nitrato de zinc (sal oxigenada neutra)
b- nitrito de aluminio (sal oxigenada neutra)
c- carbonato cobáltico (sal oxigenada neutra)
d- cloruro de bario (sal no oxigenada neutra)
e- nitrito de zinc (sal oxigenada neutra)
f- cloruro de cadmio (sal no oxigenada neutra)
g- clorato de calcio (sal oxigenada neutra)
h- nitrito de estroncio (sal oxigenada neutra)

3. SISTEMAS MATERIALES

3.1. Sistema material

Se denomina así a toda porción del universo formada por una o más sustancias, entendiéndose por universo todo aquello donde existe materia o energía.



Existen dos tipos fundamentales de sistemas materiales: homogéneos y heterogéneos. Para diferenciar los distintos tipos de sistemas debemos comprender los términos "superficie de discontinuidad" y "propiedades diferentes". Por ejemplo, un trozo de hielo en el agua líquida presenta una superficie definida que lo separa del líquido. Ésta es la superficie de discontinuidad ya que en ellas las propiedades cambian bruscamente, de líquido pasa a ser sólido, de ser fluido pasa a ser rígido, etc. Si el trozo de hielo es grande esta diferencia se observa a simple vista: la heterogeneidad se observa a simple vista. En cambio, si el trozo de hielo fuera microscópico la heterogeneidad existiría pero se haría evidente con el uso de algún tipo de microscopio.

3.1.1 Sistema homogéneo

Es aquel sistema que presenta propiedades constantes en todos sus puntos. No presenta superficies de discontinuidad aún observándolos al ultramicroscopio. Dentro de estos sistemas tenemos las soluciones.

3.1.2 Sistema heterogéneo

Es aquel sistema que presenta diferentes propiedades en los diferentes puntos del mismo y por lo tanto presenta superficies de discontinuidad. Las propiedades sufren cambios bruscos de un punto a otro del sistema.

Dentro de los sistemas heterogéneos tenemos diferentes tipos:

1- Dispersiones gruesas: aquellas en los que se puede determinar la heterogeneidad a simple vista. Es decir, a simple vista podemos ver las superficies de discontinuidad y las propiedades diferentes del sistema. Por ejemplo, un vaso de agua con un clavo de hierro en su interior. Es evidente a simple vista el cambio en las propiedades dentro del sistema, sólo utilizando la visión.

2- Dispersiones finas: en las que la heterogeneidad se determina con el uso del microscopio óptico. Son casos donde las partes del sistema son muy pequeñas y la agudeza visual impide distinguirlas. Un ejemplo de este tipo de sistema es la sangre. A simple vista es un líquido rojizo, pero al microscopio óptico se observan superficies de discontinuidad, especialmente establecidas por las membranas celulares de las células que se hallan entre los elementos figurados de este fluido biológico.

3- Dispersiones coloidales: en los que la heterogeneidad se determina con el ultramicroscopio. El ultramicroscopio es un dispositivo con una iluminación particular que permite ver partículas muy pequeñas por la dispersión de la luz. Un ejemplo de estas dispersiones es el plasma sanguíneo. Este fluido es homogéneo a simple vista y, aún, al microscopio. Sin embargo, al iluminarlo se producirá dispersión de la luz que evidencia la presencia de partículas muy pequeñas.

La dispersión coloidal presenta un efecto conocido como Efecto Tyndall, producida por esta dispersión de la luz. Los sistemas homogéneos no presentan este fenómeno y se ven lo que se llama ópticamente vacíos. ¿Qué significa esto? Si hacemos pasar un haz laser o cualquier haz de luz por un sistema homogéneo, como podría ser agua, no se verá el rayo a través del sistema. Sin embargo, al pasar a través del sistema coloidal quedará el rayo trazado.

3.1.3 Fase

Una fase es cada una de las porciones homogéneas de un sistema heterogéneo. Podemos redefinir sistema homogéneo como aquel formado por una sola fase. Sistema heterogéneo es aquel formado por más de una fase. Por ejemplo, un sistema que esté formado por agua líquida y hielo, tendrá dos fases.

3.1.4 Componente

Un componente de un sistema es cada una de las sustancias puras que forman dicho sistema. Por ejemplo, el vaso con agua y hielo, si bien tiene dos fases, tiene un sólo componente, el agua.
Separación de partes de un sistema heterogéneo: un sistema heterogéneo se puede separar en fases, utilizando métodos físicos como ser: filtración, manualmente, magnetismo, decantación, sedimentación, levigación, tamizado. Los componentes de una fase, a su vez, se pueden separar por métodos de fraccionamiento de fases como son: destilación, destilación fraccionada, evaporación. Todos estos métodos son físicos ya que no cambian las sustancias del sistema sino que las separan.

3.1.5 Solución



También conocida como disolución, es un sistema homogéneo que resulta de la mezcla homogénea de dos o más sustancias conocidas como solutos y solventes. Es homogénea porque no es posible distinguir el soluto una vez disuelto. Por ejemplo, al colocar sal en agua no es posible distinguir la sal disuelta. En cambio, si se coloca arena en agua se observa que la arena se puede distinguir, ésta última no es una solución sino una mezcla heterogénea.
Solvente: en nuestro caso el agua será el solvente más utilizado y las soluciones se denominan acuosas. Existen soluciones donde el solvente puede ser otro líquido (alcohol, acetona, etc) o puede ser, también, un gas e incluso un sólido.
Cuando estudiemos el tema concentración de soluciones, ampliaremos algunos conceptos.

3.1.6 Tipos de solutos

Básicamente existen dos tipos de solutos: no electrolitos (no disociables o no iónicos) y los electrolitos (disociables o iónicos). No electrolitos: son solutos que al colocarlos en agua cada molécula queda como tal sin disociarse, Figura 3.1.

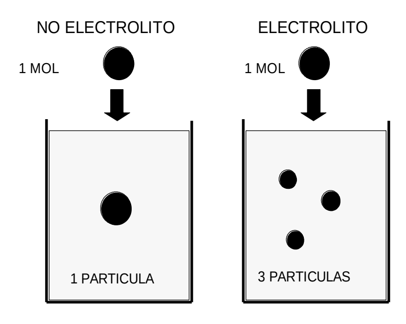


Figura 3.1. comportamiento de electrolitos y no electrolitos

Electrolitos: se disocian originando dos o más partículas, llamadas cationes y aniones, Figura 3.1. Por ejemplo: en la Figura 3.1 izquierda al colocar 1 molécula de un no electrolito en agua queda

una partícula en solución. En el panel de la derecha de la Figura 3.1, al colocar una molécula de electrolito se disocia formándose en este caso 3 partículas. Son electrolitos las sales, ácidos e hidróxidos. Los no electrolitos son compuestos generalmente de naturaleza orgánica.
Un compuesto como Na_2SO_4, al colocarlo en agua se disocia en el radical ácido: $SO_4^{=}$ y dos cationes Na^+.
En las soluciones verdaderas, dispersiones coloidales o en las mezclas heterogéneas (gruesas o finas) existen partículas dispersas (fase dispersa) en otra, como por ejemplo el agua, a la que llamaremos fase dispersante. Estas partículas pueden separarse por diferentes métodos. Cuando las partículas se separan por algún método, se dice que la mezcla no es estable. En el caso que no se puedan separar se dice que la mezcla es estable a ese método.
A continuación se describen brevemente los métodos para separar fases o componentes de sistemas materiales.

3.1.7 Separación de fases y componentes de un sistema

Filtración: es un método que separa partículas al hacerlas pasar por un filtro. Las dispersiones gruesas y finas pueden ser separadas por filtración, mientras que son estables a este método las soluciones y dispersiones coloidales. Ejemplo: si tenemos un vaso de agua con granos de arena podremos separar la arena del agua por filtración. Sin embargo, si tengo agua con proteínas disueltas como podría ser en el caso del plasma sanguíneo, que es una dispersión coloidal, un filtro común como un tamiz o colador no logrará separar las proteínas del agua.
Ultrafiltración: es un método que retiene las partículas de las dispersiones coloidales, pudiéndolas separar de la fase dispersante. Las soluciones son estables a este método. Básicamente esta técnica es una filtración, en la cual el filtro tiene resolución a nivel molecular. Inclusive existen filtros moleculares que permiten separar partículas de estas dimensiones. El proceso también se conoce como diálisis, aunque entre ultrafiltración y diálisis puede haber en algunos casos algunas diferencias según la implementación de la técnica. La diálisis se utiliza en ciencias médicas en personas con insuficiencia renal. La insuficiencia renal impide la eliminación de algunas sustancias de la sangre, que normalmente se eliminarían por orina. Al someter la sangre del paciente a diálisis, las sustancias pasan a una solución que luego se descarta y, por ende, la sangre del paciente queda con menor concentración de dichas sustancias.
Cromatografía y electroforesis: ambas técnicas son útiles para la separación especialmente de partículas que se hallan en estado de dispersión coloidal. En las ciencias biológicas son de extrema importancia para separar proteínas, ácidos nucleicos, aminoácidos, etc. En las cromatografías la separación se hace por la afinidad que las diferentes partículas tienen por una fase estática respecto de una fase móvil. En la electroforesis, lo más común es que la separación se logre por la diferente velocidad que tienen las partículas para moverse en presencia de un campo eléctrico en función de su masa y tamaño.
Gravedad: es un método para separar partículas basado en el peso de las mismas. Si su peso es importante las partículas sedimentan separándose del solvente. Las soluciones y dispersiones coloidales son estables mientras que las mezclas heterogéneas gruesas y finas no lo son.
Centrifugación: es un método de separación aumentando la sedimentación por acción de la fuerza centrífuga. Las soluciones y dispersiones coloidales son estables, no así las mezclas heterogéneas gruesas y finas. La diferencia entre la gravedad y la centrifugación es la fuerza que actúa y el tiempo que tarda. La centrifugación al utilizar la fuerza centrífuga que puede ser miles de veces mayor que la fuerza de la gravedad acelera el proceso haciéndolo miles de veces más rápido.
Ultracentrifugación: es similar a la centrifugación pero a mayores fuerzas centrífugas. Sólo las

soluciones son estables a este método. La fuerza de la gravedad se conoce como 1 g. En las centrífugas se puede aumentar miles de veces llegando a valores de 4000 g por ejemplo, lo que significa que la fuerza que sufre una partícula es 4000 veces la fuerza de la gravedad. En las ultracentrífugas se puede llegar a varias decenas de miles de esta fuerza.

3.1.8 Peso molecular

Todo soluto tiene un peso molecular. Esto es un dato que hace referencia al tamaño de la molécula del soluto. Se calcula sumando los pesos atómicos de los elementos que componen la molécula. Este dato puede presentarse sin unidades, en gramos, en uma (unidad de masa atómica) o en Dalton (Da); éste último es sinónimo de uma. Si bien ésta última es la forma adecuada, será más común para nosotros el gramo. Ejemplo: El NaCl tiene un PM de 58,5 uma y la albúmina de 60000 Da; la molécula de albúmina es más grande que la de cloruro de sodio.

Cantidad de soluto:

Puede expresarse en diferentes unidades, la más común es el gramo, pero también se pueden utilizar otras como ser: el mol (o molécula gramo), el equivalente (o equivalente gramo) y el osmol.

Ejemplo 1:

NaCl (cloruro de sodio). La fórmula está compuesta por un átomo de sodio y un átomo de cloro. Al disociarse se forma un catión (in con carga positiva) y anión (ion con carga negativa). Siempre deben coincidir la cantidad de cargas positivas y negativas.

NaCl: Na^+ + Cl^-

Para el caso del cloruro de sodio, el peso molecular es 58,5 uma.

Calculemos las diferentes formas en las que se puede expresar la cantidad. El peso molecular (en gramo) es igual a 1 mol, además es igual a tantos equivalentes como cargas positivas o negativas tiene el soluto al disociarse y a tantos osmoles como partículas se formaron. A partir de un mol de cloruro de sodio se formaron un sodio (una carga positiva) y un cloruro (una carga negativa) por lo tanto hay 1 equivalente; y como se formó un sodio y un cloruro, dos partículas, entonces hay dos osmoles.

58,5 g = 1 mol = 1 equivalente = 2 osmoles

Ejemplo 2:

$CaCl_2$, cloruro de calcio,cuyo peso molecular es 111 uma.

$CaCl_2$: Ca^{++} + 2 Cl^-

A partir de una molécula se formó un catión calcio con dos cargas positivas y dos aniones cloruro cada uno con una carga negativa (se formaron dos cargas positivas y dos negativas), por lo tanto

111 g = 1 mol = 2 equivalentes = 3 osmoles

Ejemplo 3:

$Ca_3(PO_4)_2$, fosfato de calcio, peso molecular 310 uma.

$Ca_3(PO_4)_2$: 3 Ca^{++} + 2 PO_4^{3-}

Se han formado 3 cationes calcio y dos aniones fosfato, 5 partículas lo que corresponde a 5 osmoles. Los tres iones calcio tienen 6 cargas positivas y los dos iones fosfato 6 cargas negativas, por lo tanto tienen 6 equivalentes. Resumiendo los datos:

310 g = 1 mol = 6 equivalentes = 5 osmoles.

Ejemplo 4:

Urea, peso molecular 60. Es un no electrolito; al colocar una molécula en agua dará origen a una sola partícula (1 osmol) y sin carga (no se calcula equivalente). Por lo tanto:

60 g = 1 mol = 1 osmol.

Son solutos no disociables: glucosa, manitol, sacarosa y en general todo soluto que no sea sal, ácido o hidróxido.
Otras definiciones: ya se vio como calcular cuántos moles, equivalentes y osmoles existen en el peso molecular. Ahora veamos las definiciones de ellos, teniendo en cuenta que el número $6x10^{23}$ se denomina Número de Avogadro.
Mol: cantidad de sustancia que contiene $6x10^{23}$ moléculas o un Número de Avogadro de moléculas.
Equivalente: cantidad de sustancia que contiene $6x10^{23}$ cargas o valencias o un Número de Avogadro de cargas o valencias.
Osmol: cantidad de sustancia que contiene $6x10^{23}$ partículas o un Número de Avogadro de partículas.

3.1.9 Concentración

Es la relación o cociente entre la cantidad de soluto y el volumen de la solución (ecuación 3.1).

$$concentración = \frac{cantidad \;\; de \;\; soluto}{volumen \;\; de \;\; solución}$$

ecuación 3.1

La concentración es un cociente de dos magnitudes: la cantidad de soluto y el volumen. Si es grande el numerador (mucha cantidad de soluto) o chico el denominador (poco volumen de solución) el resultado será grande, es decir, la solución tendrá una elevada concentración. Se dice que se tiene una **solución concentrada**. En caso contrario, se trata de una **solución diluida.**
De acuerdo a las unidades de cantidad de soluto que se utilicen, se obtendrán diferentes formas de expresar la concentración.
% P/V o g %: representa la cantidad de gramos disueltos en 100 ml de solución. También puede expresarse en g/l o ‰, que expresa los gramos de soluto disueltos en 1 litro (o 1000 ml) de solución.
Ejemplo: glucosa 5% (se lee glucosa al 5 por ciento): significa que en 100 ml de solución hay disuelto 5 g de glucosa.
% P/P : expresa la cantidad de gramos de soluto en 100 gramos de solución. Esta forma de concentración siempre va acompañada de la densidad de la solución, es decir, la masa de solución contenida en 1 ml. Por ejemplo, el agua tiene una densidad de 1 g/cm^3, esto quiere decir que un cm^3 de agua pesa 1 gramo. La concentración en %P/P se relaciona con el % P/V por la ecuación 3.2:

$$\% P/V = \% P/P \; * \; densidad$$

ecuación 3.2

Molaridad: M: representa la cantidad de moles disueltos en 1 litro de solución.
Ejemplo: urea 0,3 M (se lee urea 0,3 molar): significa que en 1 litro de la solución hay disuelto 0,3 moles de urea.
Molalidad: m: representa la cantidad de moles de soluto que contiene 1 Kg de solvente. La ventaja que presenta con respecto a la M es que como no tiene en cuenta el volumen y éste se modifica por la presión y la temperatura, puede medirse con mayor precisión.
Ejemplo: HNO_3 2 m (se lee ácido nítrico 2 molal): significa que hay 2 moles de HNO_3 disueltos en 1 Kg de solvente.

Normalidad: N: representa la cantidad de equivalentes disueltos en 1 litro de la solución.
Ejemplo: KCl 0,75 N (se lee cloruro de potasio 0,75 normal): en 1 litro de la solución hay disuelto 0,75 equivalentes de KCl, 0,75 equivalentes de Cl^- y 0,75 equivalentes de K^+.
Osmolaridad: Osm: representa la cantidad de osmoles disueltos en 1 litro de la solución.
Ejemplo: $CaCl_2$ 0,03 Osm (se lee cloruro de calcio 0,03 osmolar) : hay 0,03 osmoles de soluto en 1 litro de la solución.
Formularidad o formalidad: F: representa la cantidad de fórmulas gramo disueltas en 1 litro de solución.
Ejemplo: NaCl 0,3 F (se lee cloruro de sodio 0,3 formal): significa que en 1 litro de la solución hay disuelto 0,3 fórmulas gramo de cloruro de sodio.
Fracción molar: es la relación entre el número de moléculas gramo de soluto y el número de moléculas gramo de soluto más solvente.
ppm: significa "partes por millón" y expresa habitualmente los mg de una sustancia en 1 litro de solución. ¿Dónde se origina el concepto partes por millón? Un litro de solución es aproximadamente 1 Kg de solución si la densidad es cercana a 1 g/ml y 1 Kg es lo mismo que 1.000.000 de mg. De allí que si expreso la masa en mg y el volumen en mg, podríamos decir que es la cantidad de mg en 1.000.000 de mg de solución.



Es común el uso para expresar ciertos contaminantes del agua. Para el caso del fluoruro, contaminante habitual del agua de consumo, por ejemplo, la OMS sugiere que el agua no supere 1.5 ppm, es decir, que el agua no tenga más 1,5 mg en 1000 ml de solución.
Simplificando, si una solución tienen una concentración de una sustancia de 50 ppm, es lo mismo que decir que la solución tiene una concentración 50 mg/L.
ppb: significa "partes por billón" y expresa la cantidad de microgramos de una sustancia por cada litro de solución. Se utiliza habitualmente para contaminantes que están en menor proporción. Por ejemplo, la OMS establece como límite superior de concentración de arsénico en el agua de bebida el valor de 10 ppb, es decir, 10 ug/l.
Vol: expresa la concentración en volúmenes y se utiliza casi exclusivamente para el agua oxigenada. Recordemos que el agua oxigenada es una solución acuosa de peróxido de hidrógeno: H_2O_2. Es común que cuando adquirimos agua oxigenada, esta tenga su concentración expresada en Vol (volúmenes). ¿Qué significa que el agua oxigenada tenga una concentración de 10 Vol?. Si una solución de agua oxigenada tiene una concentración de 10 Vol, indica que 1 litro de esta solución libera 10 litros de O_2 cuando se descompone a través de la siguiente reacción:
2 H_2O_2 ---------> 2 H_2O + O_2
si aplicamos las relaciones estequiométricas aprendidas

2 H_2O_2	--------->	2 H_2O	+ O_2
2 molec g		2 molec g	1 molec g
68 g		36 g	32 g
			22.4 litros

Entonces si una solución de agua oxigenada tiene 10 Vol, cuál es su molaridad.?
22,4 L .... 2 molec g de H_2O_2
10 L .... x = 0,89 moléc g H_2O_2
Como 10 L es el volumen liberado por un litro de solución y este volumen se originó de 0,89

molec g que están en 1 litro de solución, la concentración es 0,89 M.
csp: son siglas comunes que se hallan especialmente en la descripción de la fórmula de soluciones de uso en medicina.
Por ejemplo podemos tener una solución que diga:
0,2 g ácido salicílico
agua csp 100 ml.
¿Qué indica csp?
La descripción anterior indica que se han colocado 0,2 g del soluto, en este caso el ácido salicílico y luego se agregó agua, **C**antidad **S**uficiente **P**ara (de allí las siglas csp) llegar a un volumen final de 100 ml. Por ende la solución anterior podríamos decir que es una solución de ácido salicílico al 0,2 % P/V.
Hagamos un ejercicio que involucre los conceptos aprendidos.
Disponemos de 200 ml de una solución de peróxido de hidrógeno (agua oxigenada 20 Vol). A la solución le agregamos agua hasta 500 ml. Indicar:
1- Concentración de la solución "madre" expresada en M.
2- Concentración en ppm de la solución "diluida".
Respuestas:
1- La solución es 20 Vol, por lo tanto desprende 20 L O_2 por cada litro de solución.
Según la reacción 68 g o sea una molécula gramo de peróxido de hidrógeno desprenden 22,4 L.

2 H_2O_2 --------->	2 H_2O	+ O_2
2 molec g	2 molec g	1 molec g
68 g	36 g	32 g
		22.4 litros

Entonces si
22,4 l ....2 moléculas g
20 l .... X = 1,79 molec g = => 1,79 M

2- La solución tiene 1,79 mol/l
Si a 200 ml de esta solución le agregamos agua hasta 500 ml resulta
1000 ml .... 1,79 mol
200 ml .... x= 0,358 mol

1 mol H_2O_2 .... 34 g
0,358 mol " . ... x = 12,172 g
Esta cantidad de gramos se hallará también en 500 ml, ya que en el proceso de dilución sólo se agregó agua.
500 ml .... 12,172 g
1000 ml .... x = 24,344 g que se hallan en 1 litro.
Pasando el valor a mg, resulta 24344 mgPor ende la solución diluida tiene una concentración de 24344 ppm.

3.2. Dilución

Proceso en el cual se agrega solvente a una solución ya preparada. Durante la dilución no cambia la cantidad de soluto, pero como aumenta el volumen, se produce una disminución de la concentración.

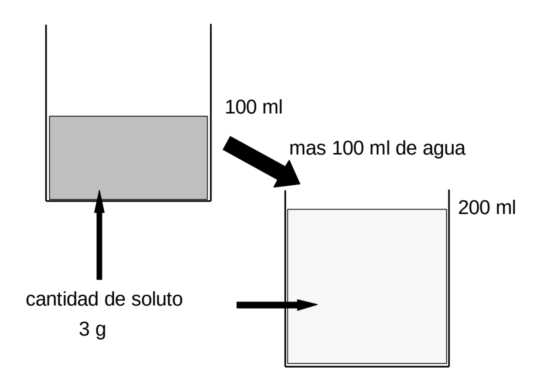


Figura 3.2. Proceso de dilución de una solución

En un proceso de dilución llamamos **solución madre, inicial o concentrada** a la que recibe el agregado de solvente, o sea, la solución de la cual partimos. La solución que obtenemos después del agregado del solvente, la llamamos **solución resultante, final o diluida.** El volumen de la solución resultante será igual a la suma del volumen de la solución madre más el volumen de agua agregado. En la Figura 3.2, 100 ml de solución reciben el agregado de 100 ml de agua, como se puede ver la solución resultante está más diluida, aunque la cantidad de soluto permaneció constante.

En el ejemplo anterior se dice que se realizó una dilución al medio o se diluyó dos veces: se diluye dos veces cuando el volumen de la solución final es el doble de la inicial, en este caso la concentración será la mitad de la inicial. Si se hubiera diluido 7 veces o lo que equivale a hacer una dilución a 1/7, el volumen de la solución final sería 7 veces mayor y la concentración 7 veces menor.

Para calcular el número de diluciones realizadas se pueden aplicar la ecuación 3.3 o ecuación 3.4

$$número\ \ de\ \ diluciones = \frac{volumen\ \ solución\ \ final\ \ (Vfinal)}{volumen\ \ solución\ \ inicial\ \ (Vinicial)}$$

ecuación 3.3

$$número\ \ de\ \ diluciones = \frac{concentración\ \ solución\ \ inicial\ \ (Cinicial)}{concentración\ \ solución\ \ final\ \ (Cfinal)}$$

ecuación 3.4

3.3. Fraccionamiento de soluciones

Significa tomar una fracción o alícuota de la solución madre. En este caso cada fracción tendrá un volumen y cantidad de soluto menor que la madre, pero igual concentración. En el ejemplo de la Figura 3.3, a partir de 200 ml de solución al 1,5% se toman dos fracciones de 100 ml; si el volumen total contenía 3 g ahora cada fracción tendrá 1,5 (menor cantidad), pero la concentración

es la misma.

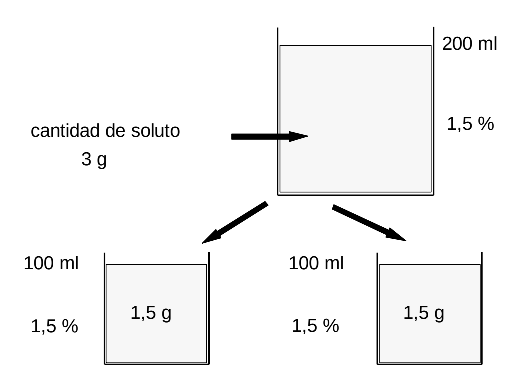


Figura 3.3. Fraccionamiento de soluciones

Dilución vs disolución: diluir una solución o hacer una dilución es agregar agua a una solución ya preparada. Disolver un soluto o hacer una disolución es agregar solvente a un soluto o bien agregar soluto a un solvente.

3.4. Solubilidad

Se define como solubilidad a la cantidad máxima de un soluto que puede disolverse en una solución. Habitualmente se expresa en g/100 ml o g/l, pudiéndose expresar en submúltiplos para sustancias poco solubles.

Si a un solución se le agrega más soluto que el valor de la solubilidad, se disolverá el valor correspondiente a la solubilidad y el resto permanecerá en el fondo como soluto. En este caso la solución obtenida se dice que es una solución saturada.

Ejemplo: El cloruro de sodio tiene una solubilidad de 359 g/l. Esto implica que si en un litro de solución tenemos 359 g, el sistema será homogéneo y todo el cloruro de sodio permanecerá en solución. Sin embargo, si en un litro de solución quisiéramos disolver 459 g, sólo 359 g permanecerían disueltos y los otros 100 g quedarían en el fondo como un "precipitado" en forma de droga sólida.

En base a la solubilidad se pueden clasificar a las soluciones en: saturadas, no saturadas y sobresaturadas.

3.4.1 Solución saturada

Es aquella solución que tiene disuelta la máxima cantidad de soluto permitida por la solubilidad. Por ejemplo, una solución de NaCl que tiene 359 g/l es saturada.

3.4.2 Solución no saturada

Es aquella solución que tiene disuelto una masa de soluto menor a la solubilidad. Por ejemplo, una solución de NaCl 10 g/l

3.4.3 Solución sobresaturada

Es aquella solución que tiene más soluto disuelto que la solubilidad. Por ejemplo, una solución

de NaCl 400 g/l. Estas soluciones son inestables y pueden permanecer por poco tiempo como sistemas homogéneos produciéndose la precipitación del exceso. En el caso de la solución mencionada: 400 g/l, esta solución en algún momento, de manera espontánea desprenderá 41 g de NaCl que aparecerán como una nueva fase, en forma sólida que se dirigirá al fondo del recipiente por ser más denso que la solución. Cuando en una solución se forma un sólido y este se dirige al fondo del recipiente se dice que se ha formado un "precipitado" y que el exceso de la sustancia "precipitó".

La solubilidad es dependiente de la temperatura. En general, las sustancias son más solubles cuanto más alta es la temperatura, pero existen casos inversos. Para aquellas sustancias en que la solubilidad aumenta con la temperatura, al calentar se obtendrá una solución de mayor concentración. Si a esta solución se la deja regresar a la temperatura anterior, decrecerá la solubilidad y, por lo tanto, el exceso de sustancia precipitará.

Por ejemplo, para el cloruro de sodio la solubilidad en agua a diferentes temperaturas es:

35.9 %P/V 20ºC
36.1% P/V 30ºC
36.4 %P/V 40ºC
Si en 100 ml de solución colocáramos 50 g a 40 ºC se disolverían 36,4 g, quedando en el fondo del recipiente 13,6 g. La solución resultante sería una solución saturada de NaCl a 40ºC, pero el sistema sería heterogéneo, ya que en el fondo habría NaCl sólido. Si filtramos la solución, retendremos en el filtro el sólido y ahora sí tendremos una solución saturada a 40ºC. Si ahora a esa solución la enfriamos a 20 ºC, momentáneamente la solución se sobresaturará, ya que a 20 ºC la solubilidad es de 35,9 %P/V. Espontáneamente se producirá el desprendimiento de NaCl sólido en una cantidad de 0,5 g, que producirán posiblemente un enturbiamiento de la solución y la aparición de un precipitado de NaCl sólido. La solución resultante será ahora saturada a 20 ºC y contendrá 35,9 g/100 ml.

3.5. Soluciones diluidas y concentradas

Estos términos son comunes de escuchar en la química y, en general, tienen un significado relativo. Se aplica el término solución diluida a una solución que contiene baja cantidad de soluto y solución concentrada a aquella solución que tiene alta cantidad de soluto disuelto. Pero la pregunta es ¿Cuándo se considera alta o baja la cantidad? Esto no tiene regla y, por lo tanto, en general se utiliza de forma comparativa. Supongamos que tenemos dos soluciones KCl 0,1 M y KCl 0,0001 M. La segunda es una solución diluida con respecto a la primera o, bien, la primera es una solución concentrada con respecto a la segunda.

No debemos confundir diluida-concentrada con no saturada-saturada. Por ejemplo, una solución saturada de NaCl tiene aproximadamente 350 g/L de soluto, es sin duda una solución concentrada por la elevada cantidad de soluto por litro. Sin embargo, una solución saturada de CaCO3 tiene 0,013 g/L, pero por su baja cantidad de soluto en un litro decimos que es diluida.

3.6. Otros términos aplicables a soluciones

3.6.1 Solución madre

Es aquella solución a partir de la cual preparamos otra solución por dilución. Por ejemplo, si a partir de una solución de NaOH 0,1 M preparamos por dilución una solución de NaOH 0,03 M, la solución de NaOH es la solución madre. La solución de NaOH 0,03 M es la solución diluida.

3.6.2 Solucion isoosmolar
Es una solucion con igual osmolaridad que otra.

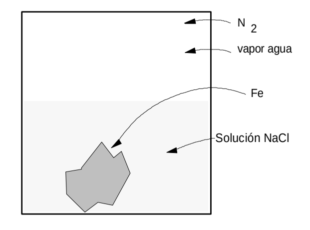
3.6.3 Solución hiperosmolar
Es una solución que tiene mayor osmolaridad que otra.

3.6.4 Solución hipoosmolar
Es una solución que tiene menor osmolaridad que otra con la cual se está comparando.

3.7. Soluciones con mezcla de solutos
Cuando una solución tiene más de un soluto se procede a describir cada uno de ellos con las formas de concentración ya explicadas.
Por ejemplo, si en 1 litro de solución disolvimos 4 g NaOH (PM 40 uma) y 5,85 g de NaCl (PM 58.5 uma), describimos a la solución como: NaOH 4 g/l, NaCl 5,85 g/l.
También podría describirse de la siguiente manera:
NaOH 4 g
NaCl 5,85 g
H_2O csp 1000 ml
Suele ser muy útil conocer la osmolaridad de la solución. Las osmolaridades son las únicas formas de concentración que se suman y se expresa la osmolaridad total de la solución. Para el caso anterior calculemos la osmolaridad total:
40 g NaOH .... 2 osmol
4 g NaOH .... x = 0,2 osmol
como 2 osmoles están en 1 L, entonces es 0,2 Osm
Para el NaCl:
58,5 g NaCl ....2 osmoles
5,85 g .... 0,2 osmoles, que al estar en 1 L dan una concentración de 0,2 Osm.
La solución tiene entonces una concentración de 0,4 Osm.

3.8. Propiedades coligativas de soluciones
Se conocen como propiedades coligativas a aquellas propiedades que dependen del número de partículas y no de la cantidad de gramos o la naturaleza del soluto. Tal es el caso del ascenso ebulloscópico, el descenso crioscópico y la presión osmótica.

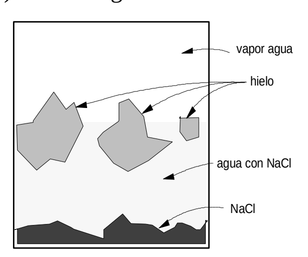
3.9. Práctica
Las respuestas se hallan al pie de cada página
[9]) Dado el siguiente sistema indicar:



9. a- 3 fases (N_2, vapor - Fe - Solución de NaCl); b- 2 (N_2, Fe); c- 6 (N, H, O, Na, Cl, Fe)

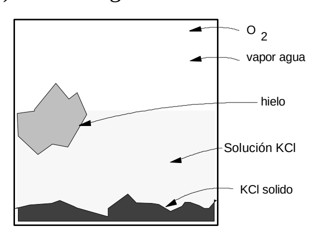
a) Número de fases
b) Número de sustancias simples que forman el sistema.
c) Cantidad de elementos presentes en el sistema.

[10]) Dado el siguiente sistema indicar:



a- Número de fases
b- Número de sustancias simples que forman el sistema.
c- Cantidad de elementos presentes en el sistema.
d- ¿Como separaría los componentes del sistema

[11]) Dado el siguiente sistema indicar:



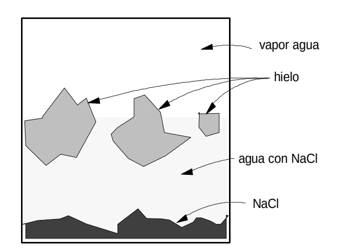
a- Cantidad de sustancias compuestas.
b- Número de elementos presentes en el sistema.
c- Número de fases.

[12]) Se tiene un recipiente con agua y KCl disuelto, indicar:
a- Número de fases
b- Número de componentes.

[13]) Se tiene un recipiente con solución acuosa de KCl, indicar:
a- número de fases.
b- número de componentes.

[14]) Dado el siguiente sistema indicar:

10. a- 4 fases, b- ninguna; c- 4 (H, O, Na, Cl)
11. a- 2 (agua, cloruro de potasio); b- 4 (O, H, K, Cl); c- 4
12. a- 1, b- 2
13. a- 1, b- 2
14. a- heterogéneo, b- 4, c- 2, d- separación manual del hielo, filtración del NaCl sólido



a- Si es homogéneo o heterogéneo
b- número de fases.
c- número de componentes.
d- ¿cómo separaría los componentes del sistema?

15) Se tiene un recipiente con solución acuosa de NaOH, indicar:
a- número de fases.
b- número de componentes.

16) Se disuelven 5 g de HNO_3 (peso molecular 63) en 3500 ml de agua. A esta solución se le agrega agua hasta un volumen final de 7500 ml. Calcular la M de la solución final.

17) Se disuelven 0,55 moles de HCl (peso molecular 36,5) en 700 ml de agua. Calcular la concentración de la solución final expresada en g% .

18) Calcular la molaridad de la solución que se obtiene al disolver 0,8 equivalentes de $Ca(OH)_2$ en 1500 ml de agua. Peso molecular $Ca(OH)_2$= 74.

19) Calcular la Normalidad de la solución que se obtiene al disolver 0,8 g de KOH en 500 ml de agua. Peso molecular KOH= 56.

20) Se disuelven 3 g de NaOH en 500 ml de agua (solución inicial) . A esta solución se le agrega agua hasta un volumen final de 2500 ml (solución final). Calcular la M de la solución final.

21) Se disuelven 0,4 g de NaOH en 1500 ml de agua. A esta solución se le agrega agua hasta un volumen final de 2500 ml. Calcular la M de la solución final. Peso molecular NaOH= 40.

22). Se disuelven 4 g de NaOH en 500 ml de agua. A esta solución se le agrega agua hasta un volumen final de 2500 ml. Calcular la N de la solución final. Peso molecular NaOH= 40.

23) Se disuelven 4 g de sulfato de sodio (PM 142) en 500 ml de agua.
a- Escribir la formula molecular
b- Calcular la concentración de la solución.

24) Se dispone de una solución 0,5 M de HCl (PM 36,5), densidad: 1,18 g/cm^3 que contiene 2,5 g de ese ácido:
a- ¿Qué volumen tiene la solución?
b- ¿Cual es su % P/V?

25) ¿Qué volumen de una solución al 36 % P/P de ácido clorhídrico (HCl, PM 36,5), densidad: 1,18 g/cm^3 contiene 2,5 g de ese ácido ?

26) ¿Cuántos equivalentes de ácido clorhídrico hay en 35 ml de solución de HCl al 36 % P/P? (HCl, PM 36,5), densidad: 1,18 g/cm^3?

---

15. a- 1, b- 2
16. 0,0106 M
17. 2,87 g%
18. 0,267 M
19. 0,029 N
20. 0,03 M
21. 0,004 M
22. 0,04 N
23. $Na_2(SO_4)$, b- 0,8 %P/V
24. a- 137 ml; b- 1,82% P/V
25. 5,89 ml
26. 0,407 eq

[27]) Se disuelven 0,25 moles de HCl obteniéndose una solución al 36 % P/P de ácido clorhídrico (HCl, PM 36,5), densidad: 1,18 g/cm^3. Calcular el volumen preparado.

[28]) ¿Qué volumen de una solución al 36 % P/P de ácido clorhídrico (HCl, PM 36,5), densidad: 1,18 g/cm^3 contiene 0,3 mol g. de ese ácido ?

[29]) Se disuelven 0,2 g de cloruro de calcio ($CaCl_2$, PM 111) en 250 cm^3 de solución; a la misma se le agregan 3000 ml de agua. ¿Cuál es la concentración de la solución final expresada en % P/V?

[30]) Se disuelven 0,5 moles de NaCl en 1500 ml de solución.

a- Calcular la molaridad.

b- Calcular el % P/V.

c- Si a la solución original se le agrega agua hasta 2000 ml, cuantos moles contiene el recipiente?

[31]) Se disuelven 0,5 moles de NaCl en 1500 ml de solución.

a- Calcular la normalidad.

b- Calcular el % P/V.

c- Si a la solución original se le agrega agua hasta 3000 ml, cuantos moles contiene el recipiente?

[32]) Se disuelven 0,5 moles de NaCl en 1500 ml de solución.

a- Calcular la osmolaridad.

b- Calcular el % P/V.

c- Si a la solución original se le agrega agua hasta 5000 ml, cuantos moles contiene el recipiente?

[33]) Se disuelven 2,7 g de cloruro de calcio ($CaCl_2$, PM 111) en 1700 cm^3 de solución; a la misma se le agregan agua hasta un volumen final de 3000 ml. ¿Cuál es la concentración de la solución final expresada en M?

[34]) Calcular cuántos gramos de sulfuro ácido de potasio son necesarios para preparar 200 cm^3 de solución al 3 % P/V.

[35]) ¿Cuántos ml de una solución cuya concentración es 50 % P/P de ácido clorhídrico, d: 1,25 g/cm^3 contienen disuelto 0,1 molécula gramo de soluto?

[36]) Calcular la molaridad de la solución que contiene 0,2 g de cloruro de calcio en 250 cm^3 de solución?

[37]) ¿Cuántos gramos de ácido sulfúrico estarán contenidos en 20 cm^3 de solución 0,5 N?

[38]) Calcular la molaridad de una solución de cloruro de sodio que tiene disuelto 2 g de soluto en 150 cm^3 de solución.

[39]) Una solución de hidróxido de sodio que tiene 10 g de soluto disuelto en 200 ml de solución. ¿Cuál es su molaridad?

[40]) Calcular la concentración en % P/V y M de una solución de HCl 30% P/P d: 1,15 g/cm^3

[41]) Calcular la concentración expresada en % P/P y N de una solución de ácido clorhídrico 3M; d: 1,05 g/ml

[42]) Calcular qué volumen de solución de ácido sulfúrico 0,2N se puede preparar con 98 g de ácido.

[43]) ¿Qué volumen de solución de sulfato de sodio 0,25 N se podrá preparar con 14,2 g de sulfato de sodio al 50 % de pureza?

---

27. 29,9 ml
28. 25,78 ml
29. 0,00615 % P/V
30. a- 0,33 M, b- 1,95%P/V, c- 0,5 moles
31. a- 0,33 N, b- 1,95%P/V, c- 0,5 moles
32. a- 0,66 Osm, b- 1,95%P/V, c- 0,5 moles
33. 0,0081 M
34. 6 g
35. 5,88 cm^3
36. 0,0072 M
37. 0,49 g
38. 0,227 M
39. 1,25 M
40. 34,5 %P/V; 9,5 M
41. a- 10,42 %P/P; 3 N
42. 10000 cm^3
43. 400 ml

[44]) ¿Cuántos ml de solución de nitrato de amonio al 4,5 % P/P d: 1,20 g/ml se podrán preparar con 160 g de nitrato de amonio con 20 % de impurezas?

[45]) Hallar la concentración empírica (g%) de una solución de ácido nítrico al 30 % P/P siendo la densidad de la solución 1,20 g /cm^3.

[46]) ¿Cuántos gramos de hidróxido de sodio son necesarios para preparar 2 litros de solución 0,25 N?

[47]) Se desea preparar 2 litros de solución 0,5 N de ácido nítrico a partir de una solución 63 %P/P d: 1,2 g/ml , cuántos ml del mismo necesito?

[48]) Calcular la molaridad de una solución que contiene 60 g de hidróxido de sodio por litro de solución.

[49]) Hallar la normalidad de una solución de ácido sulfúrico puro que tiene una densidad de 1,84 g/ml y una concentración de 96 %P/P.

[50]) Una solución de ácido sulfúrico tiene una concentración de 96 % P/P y una densidad de 1,84 g/cm^3 ¿cuántos ml de esa solución son necesarios para preparar 1400 cm^3 de una solución que contenga 0,001 eq del ácido por mililitro?

[51]) ¿Cuántos equivalentes gramo hay en 80 ml de solución 5 N de ortofosfato de sodio?

[52]) ¿Cuántos gramos de hidróxido de potasio se necesitan para preparar 4 litros de solución 1 M ?

[53]) ¿Cuántos equivalentes gramo de soluto hay en:

a- 800 ml de solución 3 N de ácido orto fosfórico.

b- 4 litros de solución 0,5 N de una sal.

c- 4 litros de solución 3 N de una base.

[54]). ¿Qué volumen de solución al 5 % P/V se podrá preparar con 0,5 g de NaOH, PM 40 ?

[55]) ¿Qué volumen de solución de ácido acético 0,2 N se podrá preparar con 20 ml de solución al 90 % P/P d:1,07 g/ml.

[56]) ¿Qué volumen de solución de ácido clorhídrico al 36 % P/P d: 1,18 g/ml es necesario para preparar un cuarto litro de una solución de ese ácido al 1% P/V?

[57]) ¿Cuántos ml de una solución de $HClO_4$ al 70 % P/P d: 1,70 g/ml se requieren para preparar 280 ml de una solución de ácido perclórico al 5% P/P d: 1,2 g/ml.

[58]) ¿Qué volumen de ácido ortofosfórico al 40 % P/P d:1,65 g/ml se necesitará para preparar 5 litros de solución 4 M ?

[59]) A 2 ml de solución de ácido clorhídrico al 36% P/P d: 1,18 g/ml se le agregan 198 ml de agua. Calcular % P/V de la nueva solución y cuántas veces se diluyó la solución.

[60]) Veinte gramos de solución de ácido ortofosfórico al 10 % P/P d: 1,15 g/ml se diluyen con agua hasta un volumen final de 2 litros. Calcular la Normalidad de la solución diluida.

[61]) Calcular la N de la solución que resulta de agregarle 300 cm^3 de agua a 200 ml de solución de ácido sulfúrico 0,1 M .

---

44. 2370 cm^3
45. 36 g%
46. 20 g
47. 83,3 ml
48. 1,5 M
49. 36,05 N
50. 38,84 ml
51. 0,4 eq.g
52. 224
53. a- 2,4, b- 2, c- 12
54. 10 ml
55. 1605
56. 5,9 ml
57. 14,12 ml
58. 2970 ml
59. 0,42 % P/V - 100 veces
60. 0,0306 N
61. 0,08 N

[62]) Se dispone de 200 ml de solución de hidróxido de calcio 1 M, se le agrega agua hasta un volumen final de 500 ml. Calcular %P/V de la solución final.

[63]) ¿Cuántos ml de agua hay que agregar a 200 ml de ácido sulfúrico 3 N para preparar una solución 0,5 M?

[64]) Ciento cincuenta mililitros de solución de ácido nítrico al 10 % P/P d: 1,20 g/ml se diluyen con agua hasta un volumen final de 6000 ml. Calcular la normalidad de la solución final.

[65]) Calcular Osm y mOsm de una solución de ortofosfato diácido de calcio que tiene 30 g de esta sal por cada 5 litro de solución .PM :234.

[66]) Calcule la molaridad de la solución que se obtiene disolviendo 8,7 g de K_2SO_4 en 200 ml de solución. Calcule la Osm de la solución después de diluirla a la mitad.

[67]) ¿Cuántos gramos de Na_2SO_4 (PM 142) se deben agregar a 350 ml de agua para obtener una solución 0,146 Osm?

[68]) ¿Qué volumen de solución de HCl al 32 % P/P d: 1,16 g/ml es necesario para preparar 0,250 litros de una solución 0,1 M?

[69]). Se colocan 30 g de $(NH_4)_2SO_4$ (PM 132) en 1525 ml de solución. A esta solución se le agrega agua hasta un volumen final de 7000 ml.

a- Calcular M de la solución inicial.

b- Calcular N de la solución diluida.

c- ¿Cuántos osmoles hay en 500 ml de la solución final?

[70]) ¿Cuántos cm^3 de solución de sulfato de sodio 0,1N se podrán preparar con 1,1 g de sulfato de sodio al 35 % de pureza?

---

62. 2,96 %P/V
63. 400 ml
64. $4{,}76x10^{-2}$ N
65. 0,077 Osm; 77mOsm
66. 0,25 M, 0,375 Osm
67. 2,42 g de sulfato de sodio
68. 2,46 ml
69. a- 0,149 M, b- 0,064 N, c- 0,049 osmoles
70. 54,2 ml

4. REACCIONES QUÍMICAS

4.1. Reacciones químicas

Son aquellos fenómenos en los cuales se produce cambio de la sustancia. Por ejemplo cuando se quema un papel, al terminar la transformación no se tiene más papel, sino una mezcla de gases: dióxido de carbono y agua. En otros términos se produjo un fenómeno químico.
Para estudiar las transformaciones químicas, es necesario saber escribir las mismas. La escritura de una reacción química se hace a través de una ecuación química. Para poder escribir ecuaciones químicas es necesario saber escribir fórmulas químicas.
Por ejemplo, sabemos que al reaccionar ácido clorhídrico con hidróxido de sodio se forma cloruro de sodio y agua. Este fenómeno químico se puede representar mediante la siguiente ecuación

$$HCl + NaOH \rightarrow NaCl + H_2O$$

Las sustancias de la izquierda se llaman reactivos y las de la derecha productos.
Otro ejemplo: cuando reacciona hidróxido de sodio con ácido sulfúrico se forma sulfato de sodio y agua, esto queda representado con la ecuación

$$H_2SO_4 + NaOH \rightarrow Na_2SO_4 + H_2O$$

Al escribir una reacción es importante que la cantidad y calidad de átomos presente entre los reactivos sea igual al de los productos, se tiene que cumplir la Ley de conservación de los elementos y la materia. Para lograrlo se procede a balancear la ecuación, es decir anteponer a las fórmulas un número, que se denomina coeficiente estequiométrico. Realizando este procedimiento la ecuación quedará balanceada, donde a ambos lados de la flecha habrá igual cantidad de átomos:

$$H_2SO_4 + 2\ NaOH \rightarrow Na_2SO_4 + 2\ H_2O$$

Escrita de esta manera la ecuación indica que cuando reaccione un mol de ácido sulfúrico con dos moles de hidróxido de sodio se formará un mol de sulfato de sodio y dos moles de agua.

4.2. Ecuaciones moleculares, iónicas e iónicas netas

La ecuación desarrollada en el ítem anterior es la ecuación molecular. Si los compuestos son iónicos los mismos en solución se encontrarán disociados. Si los compuestos son covalentes en solución se encontrarán como moléculas. La ecuación anterior la podemos escribir

$$2\ H^+ + SO_4^{=} + 2\ Na^+ + 2\ OH^- \rightarrow 2\ Na^+ + SO_4^{=} + 2\ H_2O$$

que es la ecuación iónica total. Como se puede observar, el catión sodio y el anión sulfato están inalterados a ambos lados de la ecuación, lo que indica que ellos no sufrieron cambios, por lo tanto la ecuación la podemos escribir realizando la simplificación de esos iones

$$2\ H^+ + 2\ OH^- \rightarrow 2\ H_2O$$

que es la ecuación iónica neta, que representa el cambio neto ocurrido durante la reacción: se formó agua a partir de la neutralización entre protón y oxhidrilo.

4.3. Práctica

[71]) Completar y balancear la siguiente ecuación, de manera que se obtenga una sal oxigenada monoácida

H_3PO_4 + $Ca(OH)_2$. → .... + ...

[72]). Completar y balancear las siguientes ecuaciones

---

71. $H_3PO_4 + Ca(OH)_2 \rightarrow Ca(HPO_4) + 2\ H_2O$
72. a- $2\ H_3PO_3 + 3\ Mg(OH)_2 \rightarrow Mg_3(PO_3)_2 + 6\ H_2O$
b- $2\ H_3SbO_4 + 3\ Ni(OH)_2 \rightarrow Ni_3(SbO_4)_2 + 6\ H_2O$
c- $3\ H_2SO_4 + 2\ Al(OH)_3 \rightarrow Al_2(SO_4)_3 + 6\ H_2O$

a- H_3PO_3 + $Mg(OH)_2$ → $Mg_3(PO_3)_2$ + ...
b- H_3SbO_4 + $Ni(OH)_2$ → $Ni_3(SbO_4)_2$ + ...
c- H_2SO_4 + $Al(OH)_3$ → $Al_2(SO_4)_3$ + ...
d- H_3PO_4 + $Ca(OH)_2$ → $Ca_3(PO_4)_2$ + ...

[73]). Completar y balancear las siguientes ecuaciones, de manera que uno de los productos sea una sal oxigenada neutra.

a- H_2SO_3 + $Fe(OH)_3$ → .... + ...
b- H_2SO_4 + $Co(OH)_3$ → .... + ...
c- HNO_3 + $Co(OH)_3$ → .... + ...

[74]). Escribir la ecuación de obtención del nitrato de potasio a partir del ácido nítrico y el hidróxido de potasio

---

d- 2 H_3PO_4 + 3 $Ca(OH)_2$ → $Ca_3(PO_4)_2$ + 6 H_2O
73. a- 3 H_2SO_3 + 2 $Fe(OH)_3$ → $Fe_2(SO_3)_3$ + 6 H_2O
b- 3 H_2SO_4 + 2 $Co(OH)_3$ → $Co_2(SO_4)_3$ + 6 H_2O
c- 3 HNO_3 + $Co(OH)_3$ → $Co(NO_3)_3$ + 3 H_2O
74. HNO_3 + $K(OH)$ → $K(NO_3)$ + H_2O

5. ESTEQUIOMETRÍA

Como ya hemos visto la química estudia la materia y sus transformaciones. La materia se puede presentar en forma de diferentes sustancias, las que difieren en la cantidad y calidad de los átomos que la forman.

5.1. Cantidad de sustancia



En la química es importante a cada paso tener una certeza de la cantidad de cada sustancia presente en un sistema. La cantidad de sustancia o materia es una magnitud cuantitativa en cierto grado continua. La cantidad de una sustancia puede expresarse en diferentes unidades, la más común es el gramo, pero también se pueden utilizar otras formas, como ser: el mol (o molécula gramo), el equivalente (o equivalente gramo), el osmol, el número de moléculas o átomos.

Toda sustancia pura tiene un peso molecular. Esto es un dato que hace referencia al tamaño de la molécula. El peso molecular se calcula sumando los pesos atómicos de los elementos que componen la molécula. Este dato puede presentarse sin unidades, en gramos, en uma (abreviatura de unidad de masa atómica) o en Dalton (Da) éste último es sinónimo de uma. Si bien ésta última es la forma adecuada, será más común para nosotros el gramo, aunque sabemos que no es lo correcto. Ejemplo: El NaCl tiene un PM de 58,5 y la albúmina de 60000; la molécula de albúmina es más grande que la de cloruro de sodio.

Veamos algunos ejemplos sobre unidades de cantidad de soluto

Ejemplo 1

NaCl (cloruro de sodio). La fórmula está compuesta por un catión sodio y un anión cloruro. Al disociarse se forma un catión (una carga positiva) y anión (una carga negativa). Siempre deben coincidir la cantidad de cargas positivas y negativas.

NaCl: Na^{+} + Cl^{-}

Para el caso del cloruro de sodio, el peso molecular es 58,5.

Calculemos las diferentes formas en las que se puede expresar la cantidad de sustancia. Siempre, el peso molecular expresado en gramo es igual a 1 molécula gramo (que simplificamos llamándola mol), además es igual a tantos equivalentes gramo (que solemos llamar simplemente equivalente) como cargas positivas o negativas tiene la sustancia al disociarse y a tantos osmoles como partículas se formaron. A partir de un mol de cloruro de sodio se formaron un sodio (una carga positiva) y un cloruro (una carga negativa) por lo tanto hay 1 equivalente; y como se formó un sodio y un cloruro, dos partículas, entonces hay dos osmoles.

58,5 g = 1 molécula gramo = 1 equivalente gramo = 2 osmoles

Ejemplo 2:

$CaCl_2$, cloruro de calcio,cuyo peso molecular es 111.

$CaCl_2$: Ca^{++} + 2 Cl^{-}

A partir de una molécula se formó un catión calcio con dos cargas positivas y dos aniones cloruro cada uno con una carga negativa (se formaron dos cargas positivas y dos negativas), por lo tanto

111 g = 1 molécula gramo = 2 equivalentes gramo = 3 osmoles

Ejemplo 3:

$Ca_3(PO_4)_2$, fosfato de calcio, peso molecular 310.
$Ca_3(PO_4)_2$: 3 Ca^{++} + 2 PO_4^{3-}
Se han formado 3 cationes calcio y dos aniones fosfato, 5 partículas lo que corresponde a 5 osmoles. Los tres iones calcio tienen 6 cargas positivas y los dos iones fosfato 6 cargas negativas, por lo tanto tienen 6 equivalentes. Resumiendo los datos:
310 g = 1 molécula gramo = 6 equivalentes gramo = 5 osmoles.

Ejemplo 4:
Urea, peso molecular 60. Es un no electrolito; al colocar una molécula en agua dará origen a una sola partícula (1 osmol) y sin carga (no se calcula equivalente). Por lo tanto:
60 g = 1 molécula gramo = 1 osmol.
Son sustancias no disociables: glucosa, manitol, sacarosa y en general todo soluto que no sea sal, ácido o hidróxido.
Otras definiciones: ya se vio cómo calcular cuantos moles, equivalentes y osmoles existen en el peso molecular. Ahora veamos las definiciones de ellos, teniendo en cuenta que el número $6x10^{23}$, al que se denomina Número de Avogadro. El número de Avogadro expresa una cantidad de unidades que se denomina "mol". Como la palabra "docena" hacer referencia a doce unidades de algo, "mol" hace referencia a $6x10^{23}$ de algo. Así podemos redefinir algunos términos.
Molécula gramo: cantidad de sustancia que contiene $6x10^{23}$ moléculas o un Número de Avogadro de moléculas.
Equivalente gramo: cantidad de sustancia que contiene $6x10^{23}$ cargas o valencias o un Número de Avogadro de cargas o valencias.
Osmol: cantidad de sustancia que contiene $6x10^{23}$ partículas o un Número de Avogadro de partículas.

5.2. Reacciones químicas y relaciones estequiométricas

Como se vio anteriormente, una ecuación química es la forma de representar una reacción química. Si analizamos una reacción química, por ejemplo la formación de cloruro de sodio y agua a partir de ácido clorhídrico e hidróxido de sodio. Esta reacción se representa con las siguiente ecuación. Las sustancias de las que parto (en este caso ácido clorhídrico e hidróxido de sodio) son los reactivos y se colocan a la izquierda. Las sustancias que se forman, en este caso el cloruro de sodio y el agua, son los productos y se colocan a la derecha, separando los productos de los reactivos por una flecha

$HCl + NaOH \rightarrow NaCl + H_2O$

Luego de escribir las fórmulas de los reactivos y productos, la reacción se debe balancear de manera que la cantidad de átomos que se hallan a la izquierda, es decir entre los reactivos, sea igual a la que se halla entre los productos. En el caso anterior vemos que la cantidad de átomos ya está balanceada al escribir las fórmulas. Si no lo estuviera se utilizarían coeficientes estequiométricos para hacerlo (números que se colocan delante de las fórmulas y veremos más adelante). En esta ecuación cada fórmula se puede interpretar que tiene un 1 delante

$1\ HCl + 1\ NaOH \rightarrow 1\ NaCl + 1\ H_2O$

Lo que nos indica que 1 mol de ácido clorhídrico reacciona con 1 mol de hidróxido de sodio para dar 1mol de cloruro de sodio y 1 mol de agua, esto se podría escribir debajo de la ecuación, no sólo expresando la relación en moles sino también en gramos, equivalentes, osmoles y moléculas.

HCl +	NaOH $\rightarrow$	NaCl +	H_2O
1mol	1 mol	1 mol	1 mol
36,5 g	40 g	58,5 g	18 g
1 eq	1 eq	1 eq	1 eq
2 osmol	2 osmol	2 osmol	1 osmol
$6x10^{23}$ moléculas	$6x10^{23}$ moléculas	$6x10^{23}$ moléculas	$6x10^{23}$ moléculas

En base a esta relación se puede decir que 1 mol de HCl reacciona exactamente con 1 equivalente de NaOH y forman 58,5 g de NaCl y $6x10^{23}$ moléculas de agua. Cualquier otra relación también es válida.

5.3. Principios básicos de la estequiometría

Es la parte de la química que estudia las relaciones entre las cantidades de los diferentes reactivos y productos que intervienen en una reacción química.

Este tema es inminentemente práctico. Es imprescindible la escritura de una reacción balanceada para su resolución.

Podemos tener problemas de estequiometría donde intervengan sustancias puras, impuras, soluciones o gases, sin embargo las reacciones químicas se realizan siempre con sustancia puras. Las sustancias pueden estar en cantidades exactas para la reacción o bien puede existir exceso o defecto de alguna de ellas. Plantearemos ejemplos típicos de cada uno.

Como dijimos la estequiometría es una parte de la química que estudia las reacciones químicas desde el punto de vista cuantitativo, relacionando cantidad de reactivos y productos consumidos o formados. Veremos unos breves ejemplos para conocer el tema, sabiendo que las situaciones pueden ser muchísimo más complejas. Veamos el siguiente problema e intentemos dar una respuesta a la pregunta.

¿Cuántos gramos de óxido de sodio y de agua son necesarios para obtener 20 gramos de hidróxido de sodio?

La pregunta me da a entender la reacción que está ocurriendo. En este caso se forma hidróxido de sodio a partir de agua y óxido de sodio. Coloquemos la fórmula de los reactivos a la izquierda y la de los productos a la derecha.

En base a la ecuación:

$Na_2O + H_2O \rightarrow 2\ NaOH$

esta reacción necesita balancearse, es decir colocar un coeficiente estequiométrico 2 delante del agua para que la cantidad de átomos a la izquierda y la derecha quede igual

Na_2O +	H_2O $\rightarrow$	2 NaOH
1 mol	1 mol	2 mol
62 g	18 g	80 g

Calcule los pesos de óxido de sodio y agua necesarios para formar 20 g de hidróxido de sodio.

Resolución: Ya tenemos la ecuación balanceada, completamos con las cantidades estequiométricas, sólo moles y gramos

respondemos la primer pregunta ¿Cuántos gramos de óxido de sodio son necesarios?. La ecuación estequiométrica establece que 80 g de NaOH se forman a partir de 62 g de Na_2O.

80 g NaOH .... 62 g Na_2O

20 g " .... x = 15,5 g de Na_2O

La segunda pregunta: ¿Cuántos gramos de agua son necesarios?. Por la ecuación estequiométrica sabemos que 80 g de NaOH se forman a partir de 18 g de agua, entonces

80 g NaOH .... 18 g H_2O
20 g " .... x = 4,5 g de H_2O

Hagamos otra preguntas!
¿Cuántos gramos de NaOH se formarán con 3 moles de Na_2O y agua en exceso?
En base a la ecuación puedo plantear que
2 moles Na_2O ....80 g NaOH
3 " .... x = 120 g de NaOH

5.4. Estequiometría

A continuación se muestran diferentes tipos de problemas sobre estequiometría.

5.4.1 Estequiometría con sustancias puras:

Es es el caso desarrollado en los parrafos anteriores.

5.4.2 Estequiometría con reactivos en exceso y defecto

Se hacen reaccionar 7,2 g de óxido de calcio con 3 g de agua:
a- ¿Qué reactivo está en exceso?
b- Calcule la masa de hidróxido de calcio formada.
Resolución: Primeramente escribiremos la ecuación química

CaO	+	H_2O	→	$Ca(OH)_2$
1 mol		1 mol		1 mol
56 g		18 g		74 g

a- Según la ecuación estequiométrica reaccionan exactamente 56 g del óxido con 18 g de agua, lo que permite plantear
56 g CaO .... 18 g H_2O
7,2 g " .... x = 2,3 g de H_2O
esto indica que para reaccionar exactamente con los 7,2 g de óxido son necesarios 2,3 g de agua. Según el enunciado se dispones de 3 gramos de agua, por lo tanto ésta se encuentra en exceso. Sólo reaccionarán 2,3 g de agua, hasta que se agote el CaO, quedando sin reaccionar 0,7 g de agua.
b- La segunda pregunta es cuánto se forma del hidróxido. La cantidad de hidróxido que se formará dependerá del reactivo limitante (CaO), que es el reactivo que se agota primero. El planteo es el siguiente
56 g CaO .... 74 g $Ca(OH)_2$
7,2 g " .... x = 9,51 g de $Ca(OH)_2$

5.4.3 Estequiometría con sustancias impuras

¿Cuántos gramos de ortofosfato de plata se obtienen al hacer reaccionar 10 g de ácido ortofosfórico al 80 % de pureza y 30 g de nitrato de plata con 30 % de impurezas?
Resolución: lo primero es escribir la ecuación estequiométrica

H_3PO_4	+	3 $AgNO_3$	→	Ag_3PO_4	+	3 HNO_3
1mol		3 mol		1 mol		3 mol
98 g		510 g		419 g		189 g

Resolución: en este problema tenemos sustancias reaccionantes expresadas con su grado de pureza o impureza. El primer paso es obtener los gramos de sustancia pura.
Acido ortofosfórico al 80% de pureza , significa que cada 100 g del material que disponemos para la reacción sólo 80 g son de H_3PO_4 puro y 20 g son otra sustancia que no es de nuestro interés. Así

planteamos

100 g material .... 80 g H_3PO_4
10 g " .... x = 8 g H_3PO_4 puros

lo mismo planteamos para el nitrato de plata que tiene el 30 % de impurezas (70 % pureza)

100 g material .... 70 g $AgNO_3$
30 g " .... x = 21 g $AgNO_3$ puros

En este momento conocemos que 8 g de H_3PO_4 reaccionan con 21 g de $AgNO_3$. La pregunta que nos debemos hacer es ¿Están en cantidades exactas o tenemos algún reactivo en exceso?. Para responder esta pregunta hacemos el planteo del problema anterior. Según la ecuación estequiométrica 510 g $AgNO_3$ reaccionan exactamente con 98 g H_3PO_4

510 g $AgNO_3$ .... 98 g H_3PO_4
21 g " .... x = 4,04 g H_3PO_4

Como disponemos de 8 g de H_3PO_4 puro, éste se encuentra en exceso. La cantidad de Ag_3PO_4 que se formará dependerá del reactivo limitante, es decir el nitrato de plata

510 g $AgNO_3$ .... 419 g Ag_3PO_4
21 g " .... x = 17,3 g Ag_3PO_4

5.4.4 Estequiometría con soluciones

Calcule cuántos gramos de ácido sulfúrico son necesarios para neutralizar 2400 ml de solución 0,5 N de hidróxido de potasio.

Resolución: Escribimos la ecuación estequiométrica

H_2SO_4	+ 2 KOH	→	K_2SO_4	+ 2 H_2O
1mol	2 mol		1 mol	2 mol
98 g	112 g		174 g	36 g
2 eq	2 eq		2 eq	2 eq

Primeramente calcularemos cuantos equivalente de KOH tenemos en la solución

1000 ml sol .... 0,5 eq KOH
2400 ml " .... x = 1,23 eq KOH

Como conocemos que 2 eq de KOH reaccionan con 98 g de H2SO4

2 eq KOH .... 98 g H_2SO_4
1,2 " .... x = 58,8 g "

5.4.5 Estequiometría con gases

Calcular la masa (gramos) y el volumen (litros) de dióxido de carbono que se obtiene al descomponer térmicamente 10 g de carbonato de calcio, cuyo peso molecular es 100 uma.

$CaCO_3$	→	CO_2	+ CaO
1mol		1 mol	1 mol
100 g		44 g	56 g
		22,4 litros	

Conocemos que 100 gramos de carbonato de calcio producen 44 g de CO_2, entonces

100 g $CaCO_3$ .... 44 g CO_2
10 " .... x = 4,4 g "

Para cualquier gas, 1 mol del mismo en condiciones normales de presión y temperatura (CNPT) es

decir a una presión de 1 atmósfera y una temperatura de 0°C, ocupa un volumen de 22,4 litros, entonces.

100 g $CaCO_3$ .... 22,4 litros CO_2
10 " .... x = 2,24 "

5.5. Práctica

75) Se hacen reaccionar 0,25 equivalentes de hidróxido de sodio (Peso molecular 40) con 0,4 g de ácido nítrico (peso molecular 63).
a- Escribir la reacción balanceada.
b- ¿Cuántos gramos de nitrato de sodio se formarán?
76) Reaccionan 25 g de Al al 70 % de pureza con HCl en exceso:
a- Escribir la ecuación balanceada.
b- ¿Cuántos gramos de cloruro de aluminio se formarán?
77) Se hacen reaccionar 0,25 equivalentes de hidróxido de potasio (peso molecular 56) con 0,4 g de ácido nítrico (peso molecular 63).
a- Escribir la reacción balanceada.
b- ¿Cuántos gramos de nitrato de potasio se formarán?
78) Se hacen reaccionar 25 g de NaOH (peso molecular 40) con 0,3 equivalentes de HCl (peso molecular 36,5), formándose cloruro de sodio y agua:
a- Escribir la ecuación balanceada.
b- Indicar que reactivo está en exceso.
c- ¿Cuántos gramos de cloruro de sodio se formarán?
79) Se hacen reaccionar 0,25 equivalentes de NaOH (peso molecular 40) con 0,4 g de HNO_3 (peso molecular 63), formándose nitrato de sodio y agua:
a- Escribir la ecuación balanceada.
b- Indicar qué reactivo está en exceso.
c- ¿Cuántos gramos de nitrato de sodio se formarán?
80) Se hacen reaccionar 3,25 g de Al al 8% de impurezas con HCl en exceso.
a- ¿Cuántos gramos de H_2 se obtendrán?
b- ¿Cuántos gramos de cloruro aluminio se formarán?
81) Se hacen reaccionar 3 g de Al con HCl en exceso, formándose cloruro de aluminio e hidrógeno:
a- Escribir la ecuación balanceada.
b- ¿Cuántos gramos de cloruro de aluminio se formarán?
82) Se hacen reaccionar 25 g de Fe al 35% de pureza con HCl en exceso, formándose hidrógeno y cloruro férrico:
a- Escribir la ecuación balanceada.
b- ¿Cuántos gramos de cloruro férrico se formarán?
83) Se hacen reaccionar 5 g de Al con 0,2 equivalentes de HNO_3, formándose hidrógeno y nitrato de aluminio. ¿Cuántos gramos de nitrato de aluminio se formarán?
84) Se hacen reaccionar 25 g de Al al 70 % de pureza con 0,2 equivalentes de HCl:

---

75. a- $NaOH + HNO_3 \rightarrow NaNO_3 + H_2O$. b- 0,54 g
76. a- $2\ Al + 6\ HCl \rightarrow 2\ AlCl_3 + 3\ H_2$. b- 86,5 g
77. a- $KOH + HNO_3 \rightarrow KNO_3 + H_2O$. b- 0,641 g
78. a- $NaOH + HCl \rightarrow NaCl + H_2O$. b- NaOH. c- 17,55 g
79. a- $NaOH + HNO_3 \rightarrow NaNO_3 + H_2O$. b- NaOH. c- 0,54 g
80. a- 0,33 g. b- 14,8 g
81. a- $2\ Al + 6\ HCl \rightarrow 2\ AlCl_3 + 3\ H_2$. b- 14,8 g
82. a- $2\ Fe + 6\ HCl \rightarrow 2\ FeCl_3 + 3\ H_2$ b- 25,4 g
83. 14,2 g
84. a- $2\ Al + 6\ HCl \rightarrow 2\ AlCl_3 + 3\ H_2$ b- Al. c- 8,9 g d- 2,24 L.

a- Escribir la ecuación balanceada.
b- ¿Qué reactivo está en exceso?
c- ¿Cuántos gramos de cloruro de aluminio se formarán?
d- ¿Cuántos litros de hidrógeno en condiciones normales se formarán?

[85]) Se hacen reaccionar 25 g de Al con 0,2 equivalentes de HCl, formándose hidrógeno y cloruro de aluminio:
a- Escribir la ecuación balanceada.
b- Indicar qué reactivo está en exceso.
c- ¿Cuántos gramos de cloruro de aluminio se formarán?

[86]) Se hacen reaccionar 2,5 g de hidróxido de sodio al 25 % de pureza con ácido sulfúrico en exceso. ¿Cuántos moles de sulfato ácido de sodio se formarán?

[87]) Se hacen reaccionar 25 g de aluminio con ácido clorhídrico en exceso, formándose hidrógeno y cloruro de aluminio:
a- Escribir la ecuación balanceada.
b- ¿Cuántos gramos de cloruro de aluminio se formarán?

[88]) Calcule cuantos equivalentes gramo de ácido sulfúrico son necesarios para neutralizar 2400 ml de solución 0,5 N de hidróxido de potasio.

[89]) Indicar qué reactivo está en exceso y cuántos gramos de hidróxido de calcio se formarán cuando reaccionan 7,2 g de óxido de calcio con tres gramos de agua.

[90]) Calcular cuántos gramos de óxido cuproso y oxígeno se formarán cuando se descompongan 20,1 g de óxido cúprico siguiendo la reacción

$4\ CuO \rightarrow 2\ Cu_2O + O_2$

[91]) Calcular cuantos gramos están presentes en 2,5 moléculas gramo de una sustancia cuyo peso molecular es 73.

[92]) Calcular la masa de ortofosfato de plata que se obtendrá al hacer reaccionar 20 g de ácido ortofosfórico al 40 % de pureza y 30 g de nitrato de plata con 70 % de pureza?

[93]) ¿Qué volumen de solución de ácido clorhídrico 33 % P/P, d: 1,16 g/ml es necesario para neutralizar 100 ml de solución de hidróxido de sodio 35 % P/P, d: 1,38 g/ml.

[94]) a- Se hacen reaccionar 16,9 g de nitrato de plata puro con 10 ml de solución de ácido clorhídrico al 40% P/V ¿Cuántos gramos de cloruro de plata se obtiene?
b- Calcular cuantos gramos de reactivo en exceso se han gastado.

[95]) ¿Cuántos gramos de ácido sulfúrico serán necesarios para reaccionar con 32 g de nitrato de sodio? ¿Cuántos gramos de ácido nítrico se formarán?

[96]) Calcular los gramos de dióxido de carbono que se obtendrán por descomposición térmica de 10 g de carbonato de calcio.

[97]) Calcular la masa de oxígeno formada por descomposición térmica de 250 g de clorato de potasio en cloruro de potasio y oxígeno.

[98]) Calcular cuántos gramos de hidróxido de potasio son necesarios para reaccionar exactamente con 73 g de ácido clorhídrico.

---

85. a- $2\ Al + 6\ HCl \rightarrow 2\ AlCl_3 + 3\ H_2$ b- Al. c- 8,9 g.
86. 0,0156 moles
87. a- $2\ Al + 6\ HCl \rightarrow 2\ AlCl_3 + 3\ H_2$. b- 123,6 g
88. 1,2 eq. g.
89. Agua en exceso. 9,5 g de hidróxido de calcio.
90. 18,08 g de óxido cúprico. 2,02 g de oxígeno.
91. 182,5 g.
92. 17,3 g de ortofosfato de plata.
93. 115,12 ml.
94. a- 14,25 g. b- 3,65 g.
95. 18,4 g de ácido sulfúrico. 23,72 g de ácido nítrico.
96. 4,4 g de CO2
97. 97,96 g de oxígeno.
98. 112 g.

[99]) Calcular la cantidad de moléculas gramo y los gramos de ácido nítrico que reaccionando con cantidad suficiente de hidróxido de zinc formaron 3 equivalentes gramo de nitrato de zinc. Calcular la masa de hidróxido de zinc que reaccionó.
[100]) Se hacen reaccionar 32 g de cloruro de sodio con ácido sulfúrico. ¿Qué cantidad de éste último es necesaria?
[101]) .¿Cuántos gramos de hidrógeno se formarán al reaccionar 54 g de aluminio con 800 g de ácido sulfúrico?
[102]) Indicar qué reactivo está en exceso y en qué cantidad cuando reaccionan 7,2 g de óxido de calcio con 0,167 moléculas gramo de agua.
[103]) Calcular la cantidad de sulfato de zinc que está contenida en 400 gramos de un material de pureza 30 % .
[104]) ¿Cuántos gramos de un material de cloruro de sodio con 20% de impurezas se necesitarán para tener 240 g del compuesto puro?
[105]) Se hacen reaccionar 10 g de ácido ortofosfórico al 80% de pureza con nitrato de plata en exceso ¿Cuántos gramos de ortofosfato de plata se obtienen?
[106]) 1,825 g de ácido clorhídrico reaccionan con un exceso de carbonato de calcio al 32 % de pureza:
a- ¿Cuántos gramos de dióxido de carbono se obtienen?
b- Calcular la cantidad de material de carbonato de calcio que se ha empleado.
[107]) ¿Cuántos mg de amoníaco se obtienen al reaccionar 0,050 g de hidróxido de sodio al 20% de impureza con 200 mg de sulfato de amonio con 90 % de pureza?
[108]) ¿Qué cantidad de gramos de ácido ortofosfórico son necesarios para que, por reacción con 40 ml de hidróxido de sodio 2N, se transformen totalmente en fosfato monoácido de sodio.
[109]) ¿Qué cantidad de nitrato de zinc se puede obtener con 1 g de óxido de zinc al 87% de pureza?
[110]) Calcular cuantos moles de ácido hipoiodoso se obtendrán al hacer reaccionar 0,5 moles de ICl con agua en exceso según la ecuación siguiente:

$$ICl + H_2O \rightarrow IOH + HCl$$

[111]) El dióxido de carbono reacciona con el agua y el carbonato de sodio para formar carbonato ácido de sodio. Calcular cuántos gramos de bicarbonato de sodio se formarán al reaccionar 0,5 mol de carbonato de sodio con 4,4 g de dióxido de carbono y agua en exceso.
[112]) El nitruro de magnesio reacciona con el agua formando hidróxido de magnesio y amoníaco siguiendo la siguiente ecuación :

$$N_2Mg_3 + 6\,H_2O \rightarrow 3\ Mg(OH)_2 + 2\ NH_3$$

¿Cuántos gramos y moléculas gramo de hidróxido de magnesio se obtendrán al reaccionar 10 g de nitruro de magnesio? ¿Cuantos moles de agua se gastarán?
[113]) Se hace reaccionar hidróxido de calcio con ácido metafosfórico. ¿Cuántos milimoles de éste último se necesitan para obtener 0,004 moles de metafosfato de calcio ?
[114]) ¿ Cuántas moléculas gramo de amoníaco se obtienen y cuántas moléculas gramo de hidrógeno son necesarias para reaccionar totalmente con 3 moléculas gramo de nitrógeno?
[115]) Se desean obtener 4 moléculas gramo de trióxido de dinitrógeno. ¿Cuántas moléculas gramo y gramos de

---

99. a- 3 moléculas gramo, 189 g de HNO3. b- 148,5 g de hidróxido de zinc.
100. 26,8 g
101. 6 g.
102. 0,69 g de agua.
103. 120 g.
104. 300 gramos de material.
105. 34,2 g.
106. a- 1,1 g de CO2. b- 7,81 g de material.
107. 17 mg.
108. 3,92 g.
109. 2,03 g.
110. 0,5 moles.
111. 16,8 g.
112. a- 17,4 g , 0,3 moléc. g. b- 0,6 moléc . g.
113. 8 mmoles
114. 9 moléc g de hidrógeno. 6 moléc g de amoníaco
115. 6 moléc .g. y 192 g.

oxígeno son necesarias?
[116]) ¿Cuántos miliequivalentes de sulfato de aluminio se obtendrán al reaccionar 0,147 g de ácido sulfúrico con 0,002 moles de nitrato de aluminio? Calcular la cantidad de reactivo en exceso.
[117]) ¿Cuántas moléculas gramo de cloruro de plata se obtienen al hacer reaccionar 21,25 g de nitrato de plata al 20 % de impureza con 0,2 moléculas gramo de ácido clorhídrico?
[118]) ¿Cuántos ml de ácido sulfúrico al 20% P/V son necesarios para reaccionar con 16 g de hidróxido de sodio?
[119]) ¿Qué volumen de solución de ácido clorhídrico al 10 % P/V reacciona exactamente con 92 g de nitrato de plata al 50 % de impureza.
[120]) Se hacen reaccionar 100 ml de solución de ácido nítrico 0,1 M con 400 ml de hidróxido de potasio 1,4 % P/V. Calcular la molaridad del nitrato de potasio en la solución final.
[121]) ¿Qué cantidad de moles de cloruro de plata se obtendrán al reaccionar 0,169 g de nitrato de plata con 10 ml de ácido clorhídrico 1 mM. Calcular cuántos gramos se gastaron del reactivo en exceso.
[122]) ¿Cuántos gramos de ortofosfato de calcio se obtienen al reaccionar 44,4 g de hidróxido de calcio al 50 % de impureza con 2000 ml de ácido ortofosfórico al 15% P/V.
[123]) Calcular cuantas moléculas gramo de ácido clorhídrico reaccionan y la M de la solución de ácido clorhídrico, si sabemos que 20 ml de una solución de ácido clorhídrico es neutralizada exactamente con 18 ml de solución de hidróxido de potasio 0,2 M.
[124]) ¿Cuántos gramos de sulfato de calcio se formarán al mezclar 10 ml de solución de hidróxido de calcio 0,02 N con 90 ml de ácido sulfúrico 0,3 M? Calcular la cantidad de gramos y equivalentes gramo de reactivo en exceso.
[125]) Se hace reaccionar 2,5 g de hidróxido de sodio al 25 % de pureza con un exceso de ácido nítrico al 3%. ¿Cuántos moles de nitrato de sodio se formarán?
[126]) Se hacen reaccionar 2,5 g de hidróxido de sodio con 5,3 equivalentes de ácido sulfúrico. ¿Cuántos moles de sulfato de sodio se formarán?
[127]) Se disuelven 2,7 g de cloruro de calcio ($CaCl_2$, PM 111) en 1700 cm^3 de solución. ¿Cuántos g de $CaCO_3$ se formarán al reaccionar 1000 ml de esta solución con un exceso de CO_2?
[128]) Se hacen reaccionar 50 g de hidróxido de potasio al 95 % de pureza con ácido sulfúrico en exceso:
a- Calcular la cantidad de gramos de ácido sulfúrico que se utilizaron.
b- ¿Cuántos gramos de sulfato de potasio se formarán?
[129]) Se hacen reaccionar 30 g de hidróxido de sodio al 75 % de pureza con 1000 ml de ácido sulfúrico 7 N:
a- Calcular la cantidad de gramos de reactivo en exceso.
b- ¿Cuántos gramos de sulfato de sodio se formarán?
[130]) Se hace reaccionar 25 g de hidróxido de sodio con 5,3 moles de ácido clorhídrico. ¿Cuántos gramos de cloruro de sodio se formarán?
[131]) Se hace reaccionar 3 g de hidróxido de sodio (PM 40) con 1000 ml de ácido sulfúrico 7 N (PM 98):
a- Escribir la ecuación balanceada.

---

116. 3 meq. de sulfato de aluminio, 1 mmol, 213 mg de nitrato de aluminio.
117. 0,1 moléc.g.
118. 98 ml.
119. 98,8 ml.
120. 0,02 M.
121. 0,00001 mol, 0,00169 g.
122. 31 g.
123. a- 3,6x10-3 moléculas gramo. b- 0,18 M.
124. a- 0,0136 g. b- 0,054 eq. g, 2,6 g.
125. 0,0156 mol.
126. 0,031 mol.
127. 1,43 g.
128. a- 41,6 g ácido sulfúrico. b- 73,8 g de sulfato de potasio.
129. a- 315 g ácido sulfúrico, b- 39,9 g sulfato de sodio
130. 36,56 g NaCl.
131. b- 5,325 g, c- 3,675 g.

b- ¿Cuántos gramos de sulfato de sodio se formarán?.
c- ¿Cuántos gramos de ácido sulfúrico reaccionaron?

6. EQUILIBRIO QUÍMICO

El estudio del equilibrio químico requiere de un claro conocimiento de la estequiometría de una reacción. Como se vio anteriormente, una ecuación química es la forma de representar una reacción química. Si analizamos una reacción química, por ejemplo la formación de cloruro de sodio y agua a partir de ácido clorhídrico e hidróxido de sodio, esta reacción se representa con las siguientes ecuaciones. Las sustancias de las que parto (en este caso ácido clorhídrico e hidróxido de sodio) son los reactivos y se colocan a la izquierda. Las sustancias que se forman, en este caso el cloruro de sodio y el agua, son los productos y se colocan a la derecha, separando los productos de los reactivos por una flecha

$HCl + NaOH \rightarrow NaCl + H_2O$

Luego de escribir las fórmulas de los reactivos y productos, la reacción se debe balancear de manera que la cantidad de átomos que se hallan a la izquierda, es decir entre los reactivos, sea igual a la cantidad que se halla entre los productos. En el caso anterior vemos que la cantidad de átomos ya está balanceada al escribir las fórmulas. Si no lo estuviera se utilizarían coeficientes estequiométricos para hacerlo (números que se colocan delante de las fórmulas que veremos más adelante). Se puede interpretar que en esta ecuación cada fórmula tiene un 1 delante

$1\ HCl + 1\ NaOH \rightarrow 1\ NaCl + 1\ H_2O$

Lo que nos indica que 1 mol de ácido clorhídrico reacciona con 1 mol de hidróxido de sodio para dar 1mol de cloruro de sodio y 1 mol de agua. Esto se podría escribir debajo de la ecuación, no sólo expresando la relación en moles sino también en gramos, equivalentes, osmoles y moléculas.

HCl +	$NaOH$ $\rightarrow$	$NaCl$ +	H_2O
1mol	1 mol	1 mol	1 mol
36,5 g	40 g	58,5 g	18 g
1 eq	1 eq	1 eq	1 eq
2 osmol	2 osmol	2 osmol	1 osmol
$6x10^{23}$ moléculas	$6x10^{23}$ moléculas	$6x10^{23}$ moléculas	$6x10^{23}$ moléculas

En base a esta relación se puede decir que 1 mol de HCl reacciona exactamente con 1 equivalente de NaOH y forman 58,5 g de NaCl y $6x10^{23}$ moléculas de agua. Cualquier otra relación también es válida.

Para la resolución de problemas estequiométricos así como la interpretación de equilibrios químicos es imprescindible la escritura de una reacción balanceada para su resolución. Podemos tener situaciones de estequiometría donde intervengan sustancias puras, impuras, soluciones o gases, sin embargo las reacciones químicas se realizan siempre con sustancia puras. Las sustancias pueden estar en cantidades exactas para la reacción o bien puede existir exceso o defecto de alguna de ellas. Plantearemos ejemplos típicos de cada uno.

Los coeficientes estequiométricos nos dan una interesante información respecto del requerimiento de compuestos para concretar una reacción. Hagamos algunas interpretaciones.

Supongamos la reacción entre el hidrógeno y el oxígeno para dar agua

$2\ H_2 + O_2 \rightarrow 2\ H_2O$

La reacción nos indica que necesitamos 2 moles de hidrógeno y un mol de oxígeno para que se formen dos moles de aguas.

La pregunta es ¿Qué cantidad de agua se forma con 4 moles de hidrógeno?

La respuesta es depende de algunos factores:

1- Si hay oxígeno en exceso, podemos decir que se formarán 4 moles de agua.

El cálculo sería:
2 moles de H_2 .... 2 moles de agua
4 moles de H_2 .... x= 4 moles de H_2O
Por supuesto que se utilizarían dos moles de O_2.
2- Si no hay oxígeno presente, no se formará agua.
3- Si hay un mol de oxígeno solo se formarán dos moles de agua y sobrarán 2 moles de hidrógeno. En este caso decimos que el oxígeno es el reactivo limitante y la cantidad de producto dependerá de aquel que se halla en menor proporción.
El concepto podemos extenderlo a situaciones más complejas como las que hallaremos en un futuro respecto de reacciones biológicas. Estas reacciones son más demandantes en recursos, en lo que concierne a la cantidad de integrantes de una reacción y las dependencias directas e indirectas. Si bien comprenderemos el tema más adelante hagamos una introducción. Supongamos la reacción de formación de glucosa-6-fosfato a partir de glucosa y ATP. Como lo muestra la Figura 6.1

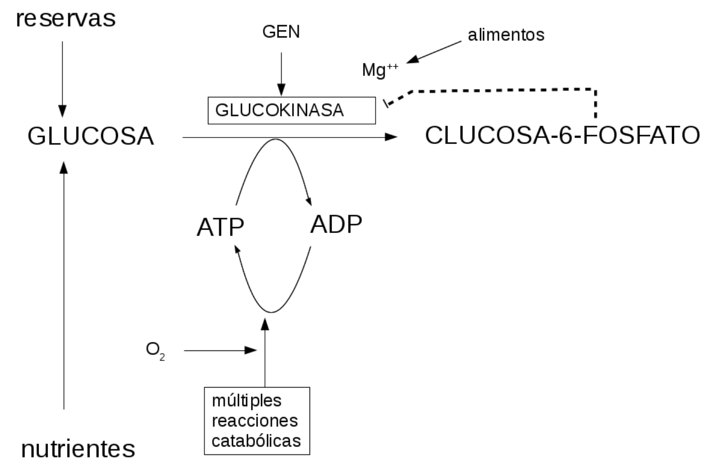


Figura 6.1. Reacciones químicas encadenadas y relacionadas en los organismos vivos

Esta reacción requiere por cada un mol de glucosa, un mol de ATP, Mg^{++}, al menos una enzima (la glucokinasa). El Mg^{++} es aportado por los nutrientes y el ATP por el funcionamiento de numerosas reacciones que involucran vías catabólicas y procesos de fosforilación, los cuales utilizan entre otros numerosos requerimientos el aporte de oxígeno.
¿Cómo interpretamos este proceso? La respuesta es: de la misma manera que antes.
Si la pregunta es cuantos moles de glucosa-6-fosfato se forman a partir de 1 mol de glucosa, la respuesta es "uno" siempre y cuando nada falte de los demás componentes involucrados. Es evidente que la falta de oxígeno, la deficiencias de cualquier gen que de origen a una de las enzimas involucradas, la deficiencia de magnesio, decaimiento de reservas o nutrientes asi como la acumulación de glucosa-6-fosfato que puede inhibir a la enzima que lo produce, afectarán el rendimiento teórico planteado.
En estos sistemas complejos, donde las reacciones se hallan encadenadas o en red, con ciclos de moléculas y dependencias genéticas habrá que estar alerta a la hora de analizar una situación en particular. Hablamos de "reactivo limitante" o "componente limitante" cuando nos referimos a un componente del sistema que es el que determina la velocidad y producción total de procesos.

Siguiendo con el esquema anterior. también podemos mencionar que en algunas situaciones puede ocurrir que no toda la estequiometría esté visible y las relaciones no estén descripta de manera exacta.
También podrá ocurrir que analicemos un proceso y el producto en cuestión se halle en más de un sitio del proceso, tanto consumido como producidos. Veamos el caso de un conjunto de reacciones químicas que pertenecen a un proceso conocido como glucólisis, Figura 6.2
La pregunta es ¿Cuántas moléculas de ADP se forman cuando una molécula de glucosa se transforma en fructosa-1,6-bisfosfato?
La respuesta es 2. Como podemos ver en el proceso representado, el pasaje de glucosa a fructosa-1,6-bisfosfato involucra tres reacciones. En la primera y tercera se forma ADP a partir de ATP. Por supuesto la respuesta es "dos" siempre y cuando no falte nada del resto. ¿Cuál sería la respuesta

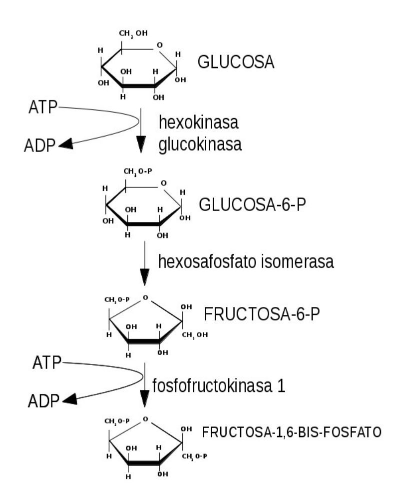


Figura 6.2. Reacciones de la glucólisis

anterior si la secuencias de reacciones ocurriera en un ser vivo que carece de la enzima glucokinasa? La respuesta sería "dos" siempre y cuando dicho individuo tenga la enzima hexokinasa. Pero la respuesta sería "cero" si además carece de hexokinasa.

6.1. Velocidad de reacción

A una reacción química se le puede medir su velocidad. Definamos en primer lugar que es una velocidad. Velocidad es una magnitud que muestra el cambio de una variable a lo largo del tiempo. Como ejemplo sencillo veamos la velocidad de un automóvil. Esta se calcula dividiendo el espacio recorrido por el tiempo empleado. Por ejemplo si un automóvil recorrió 100 km en 1 h, decimos que tiene una velocidad de 100 km/h. De la misma manera podríamos medir la velocidad a la que sale agua por una canilla. En este caso por ejemplo si salieron 20 litros de agua en 2 minutos decimos que la velocidad de salida del agua es de 20 litros / 2 minutos = 10 litros/minutos. La velocidad siempre nos indica cuanto cambia el numerador por cada unidad del denominador.
Para las reacciones químicas es igual!
Supongamos la reacción entre el glicerol y el ATP para dar glicerol fosfato y ADP.
glicerol + ATP → glicerol-fosfato + ADP

La estequiometría nos indica que con un mol de glicerol obtendremos 1 mol de glicerol-fosfato, pero ¿A qué velocidad ocurrirá el proceso? ¿Cómo podemos medir dicha velocidad?
La velocidad de una reacción se define como la cantidad de producto formado y de reactivos consumidos en la unidad de tiempo. Por ejemplo la velocidad de esta reacción podría ser 0,001 mol/min. Esto indica que en 1 minutos 0,001 mol de glicerol y de ATP se consumirían para formar 0,001 mol de glicerol-fosfato y de ADP en el mismo tiempo. En este caso las velocidades son iguales, independientemente qué sustancia se considere. Si la reacción se inicia por ejemplo con 0.2 mol de glicerol y 0,5 mol de ATP. Si se consume glicerol a razón de 0,001 mol/min, también se consumirán 0,001 mol de ATP por minuto. Simultáneamente se formarán 0,001 mol de glicerol-fosfato y ADP por minuto.
Asi podemos decir que la velocidad de la reacción en función del glicerol es: $V_{glicerol}$ = - 0,001 mol/min. El signo menos indica que se está consumiendo. Para las otras sustancias las velocidades serían:
V_{ATP} = -0,001 mol/min
$V_{glicerol\text{-}fosfato}$= 0,001 mol/min
V_{ADP} = 0,001 mol/min
Hipotéticamente estas reacciones se mantendrían hasta que algún reactivo se transforme en limitante y la reacción finalice. Más adelante veremos que no es así y las velocidades van cambiando a lo largo del tiempo.
Supongamos otra reacción:
Arginina + aspartato + ATP → Argininosuccinato + AMP + 2 fosfatos
Se está gastando arginina a razón de 3 mmol/min, ¿Cuál es la velocidad de la reacción para el aspartato, el AMP y el fosfato?
Por cada mol de arginina, se consume un mol de aspartato y se forma uno de AMP. Por lo tanto
$V_{arginina}$ = -3 mmol/min
$V_{aspartato}$= -3 mmol/min
V_{AMP} = + 3 mmol/min
$V_{fosfato}$ = + 6 mmol/min
la diferencia en velocidad para la formación de fosfato se debe a su coeficiente estequiométrico.

6.2. Reacciones reversibles

Las reacciones son procesos químicos reversibles, lo que implica que si bien los reactivos pueden dar productos, también los productos pueden dar reactivos. Supongamos una reacción
succinato + FAD → fumarato + $FADH_2$
Si en un recipiente colocáramos solo succinato y FAD, al cabo de un tiempo habría menos succinato y menos FAD, apareciendo dentro del recipiente moléculas de fumarato y $FADH_2$.
Esto se debe a lo que llamamos la reacción directa. Ahora, si en el mismo recipiente hubiéramos colocado fumarato y $FADH_2$ al cabo de un tiempo habría menos moles de ambos compuestos y habrían aparecido moléculas de succinato y FAD, como consecuencia de la reacción inversa.
El equivalente a ambos procesos es un sistema de vasos comunicantes que se coloca con agua a la izquierda o con agua a la derecha. Al cabo de un tiempo habrá agua en ambos recipientes por el flujo de agua hacia el contrario, Figura 6.3.

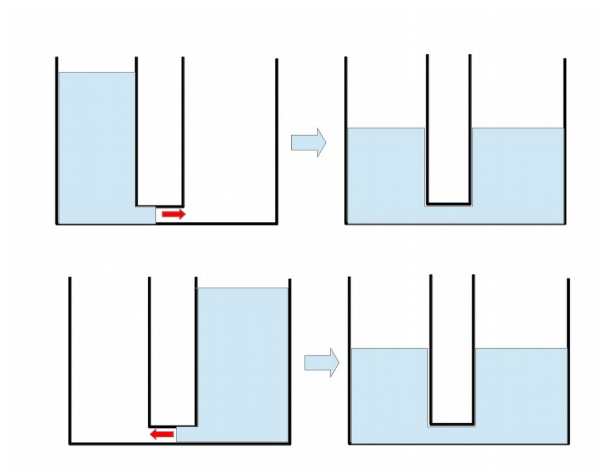


Figura 6.3.Simil hidráulico de un equilibrio químico

6.3. Velocidades de reacción directa e inversa



Llamamos velocidad de reacción directa a la cantidad de moles de producto que se forman o de reactivos que se consumen, como consecuencia de la unión entre los reactivos para formar productos. La velocidad de reacción inversa es la cantidad de moles de reactivos que se forman o productos que se consumen para dar reactivos. Volvamos a la reacción

succinato + FAD → fumarato + $FADH_2$

Supongamos que se consumen 3 nmoles de succinato y 3 nmoles de FAD/ minuto. En tal situación se formarían simultáneamente 3 nmoles de fumarato y 3 nmoles de $FADH_{2/}$ minutos y este valor sería la velocidad de reacción directa. Si en la misma reacción 2 nmoles de fumarato reaccionaran con 2 nmoles de $FADH_2$ para formar 2 nmoles/min de succinato y FAD, esta sería la reacción inversa.

En este caso vemos que la velocidad a la que se forma los productos es mayor que la que se forman los reactivos.

6.4. Ley de acción de masas

Las velocidades de reacción se pueden calcular con la ley de acción de masas, cuyo enunciado dice: la velocidad de una reacción es proporcional al producto de las concentraciones de los reactivos elevados a sus coeficientes estequiométricos. Veamos el enunciado aplicado a la reacción anterior.

La velocidad directa será proporcional al producto de la concentración de gliceraldehído-3-P, NAD y P, elevados a sus coeficientes estequiométricos. El hecho que sea proporcional implica que en la fórmula de velocidad aparece una constante (kd) conocida como constante de velocidad de la reacción directa. Así podemos escribir la velocidad de la reacción con la ecuación ecuación 6.1.

$$vd = kd * [gliceraldehído - 3 - fosfato] * [NAD] * [P]$$

ecuación 6.1

Prescindiendo de las unidades si la constante kd= 0,1 y las concentraciones de gliceraldehído-3-fosfato, NAD y P fueran: 0,1, 0,2 y 0,3 respectivamente. La velocidad directa valdría:
vd= 0,1*0,1*0,2*0,3= 0,0006
Vemos que si la concentración de cualquiera de los reactivos aumentara al doble, la velocidad también lo haría. Por ejemplo si el NAD pasa a valer 0,4, el resultado daría
vd= 0,1*0,1*0,4*0,3= 0,0012
Según la ley de acción de masas podemos calcular la velocidad inversa de la misma manera, ecuación 6.2

$$vi=ki*[1{,}3-bisfosfoglicerato]*[NADH]$$

ecuación 6.2

Si las concentraciones de 1,3-bisfosfoglicerato y NADH fueran: 0,2 y 0,3 respectivamente y la ki= 0,2, la velocidad inversa de la reacción sería
vi= 0,2 * 0,2*0,3= 0,012
Vemos que la vi > vd, por lo tanto esta reacción está cursando más rápido desde productos a reactivos que de reactivos a productos. Como consecuencia, las concentraciones de los reactivos aumentará y por ende la vd. Contrariamente, disminuirán los productos y por ende la vi. En síntesis, partiendo de una valor de vi>vd, se irán produciendo cambios en los reactivos y productos de manera que vi será cada vez mayor y vd cada vez menor. Cuando ambas velocidades se igualen, se alcanzará el equilibrio químico y la reacción cursará a la misma velocidad tanto para la derecha como que para la izquierda, permaneciendo constantes las concentraciones.
Si tuviéramos otra situación para la misma reacción en que la constante kd= 0,1 pero las concentraciones de gliceraldehído-3-fosfato, NAD y P fueran: 2, 2 y 3 respectivamente. La velocidad directa valdría:
vd= 0.1*2*2*3= 1.2
Si las concentraciones de 1,3-bisfosfoglicerato y NADH se mantuvieran en los valores anteriores: 0,2 y 0,3 respectivamente y la ki= 0,2, la velocidad inversa de la reacción sería
vi= 0,2 * 0,2*0,3= 0,012
En esta situación la vd>vi, por lo tanto se gastarían más rápido los reactivos que los productos, determinando esto que se acumulen productos y disminuyan los reactivos. Como consecuencia la vd iría disminuyendo a lo largo del tiempo y la vi iría aumentando. En un momento se alcanzaría que vd = vi y se arribaría al equilibrio químico, aun habiendo partido de una situación diferente.
En el primer caso tenemos vi>vd.
En el segundo caso tenemos vd>vi.

6.5. Equilibrio químico

Las dos situaciones que planteamos tenían vi diferente a vd, sin embargo en ambos casos la reacción llegará a una situación en que vd=vi. Esta situación se llama equilibrio químico y las concentraciones permanecerán constantes, ocurriendo la reacción directa e inversa a la misma velocidad. Podríamos creer que en este momento la reacción finalizó, aunque esté ocurriendo a la misma velocidad tanto para la derecha como para la izquierda.
Si graficáramos las vd y vi para la reacción planteada anteriormente
gliceraldehído-3-fosfato + NAD + P → 1,3-bisfosfoglicerato + NADH
Suponiendo que en el recipiente al inicio solo hay reactivos con las siguientes concentraciones gliceraldehído-3-fosfato, NAD y P fueran: 0,1, 0,2 y 0,3 respectivamente, y suponiendo un valor kd= 0.1, la vd sería

vd= 0,1*0,1*0,2*0,3= 0,0006
Suponiendo que inicialmente no existieranproductos y kd fuera 0.2
vi= 0,2 * 0* 0 = 0
Por lo tanto la reacción cursaría solo para la derecha, pero no para la izquierda. Esto llevaría a que se gasten reactivos y se acumulen productos, por ende vd iría descendiendo y la vi aumentando, en un momento se igualarían y se alcanzaría el equilibrio químico, Figura 6.4

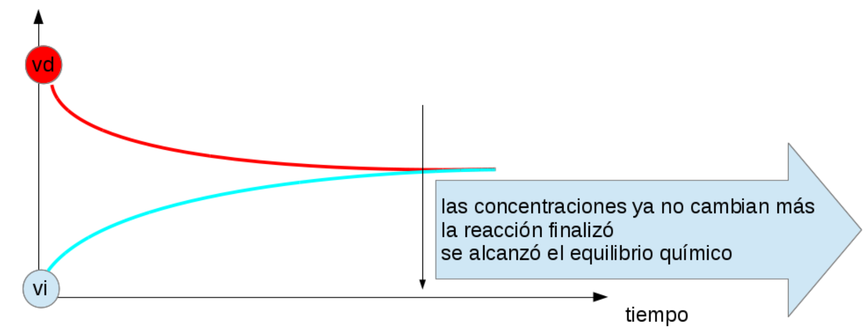


Figura 6.4. Variación de la velocidad directa (vd) y la velocidad inversa (vi) a lo largo del tiempo de una reacción que inicia con reactivos y sin productos.

Es importante resaltar que la expresión "una reacción ocurre para la derecha" o "la reacción ocurre hacia la izquierda" son convencionales y hacen referencia a como está frente a nosotros la reacción. Consideramos que una reacción ocurre hacia la derecha cuando forma productos a partir de los reactivos y que la reacción ocurre hacia la izquierda cuando los productos o sustancias que están a la derecha forman los reactivos.
Como analizamos anteriormente, según la ley de acción de masas, vd y vi se expresan:

$$vd = kd * [gliceraldehído - 3 - fosfato] * [NAD] * [P]$$

ecuación 6.3

$$vi = ki * [1,3 - bisfosfoglicerato] * [NADH]$$

ecuación 6.4

En el estado de equilibrio químico, vd = vi
Si los primeros miembros de la ecuación 6.3 y ecuación 6.4 son iguales, también lo son los segundos miembros, pudiendo escribir la siguiente ecuación

$$kd * [gliceraldehído - 3 - fosfato] * [NAD] * [P] = ki * [1,3 - bisfosfoglicerato] * [NADH]$$

Ecuación 6.5

Si reordenamos la ecuación

$$\frac{kd}{ki} = \frac{[1,3 - bisfosfoglicerato] * [NADH]}{[gliceraldehído - 3 - fosfato] * [NAD] * [P]}$$

Ecuación 6.6

6.6. Constante de equilibrio

El cociente entre kd y ki lo llamaremos Ke o constante de equilibrio. El valor de Ke es constante

para una dada reacción y depende del valor de la temperatura al cual se está realizando la reacción. Definición de Ke: cociente entre la multiplicación de las concentraciones de los productos elevados a sus coeficientes estequiométricos y la multiplicación de las concentraciones de los reactivos elevados a sus respectivos coeficientes estequiométricos.



Antes de interpretar el significado de Ke, hagamos otro ejemplo. Supongamos la reacción
NH_3 + 2 ATP + CO_2 → Carbamil fosfato + 2 ADP + P
la vd quedaría

$$vd = kd * [NH3] * [ATP]^2 * [CO_2]$$

Ecuación 6.7

Note que la concentración de ATP quedó elevada al cuadrado, dado que el coeficiente estequiométrico del ATP es 2.
Por su parte la vi quedaría

$$vi = ki * [carbamilfosfato] * [ADP]^2 * [P]$$

Ecuación 6.8

En este caso también está elevado al cuadrado la concentración de ADP, debido a que su coeficiente estequiométrico es 2.
La expresión de Ke sería

$$Ke = \frac{kd}{ki} = \frac{[carbamilfosfato] * [ADP]^2 * [P]}{[NH_3] * [ATP]^2 * [CO_2]}$$

Ecuación 6.9

Supongamos que esta reacción al alcanzarse el equilibrio tuviera las siguientes concentraciones
carbamilfosfato = 10
ADP= 10
P =10
NH3 = 1
ATP = 1
CO2 =1
La Ke sería entonces
Ke = $10*10^2*10$ / $1*1^2*1$
Ke= 10000.
Como podemos ver cuando la reacción llegó al equilibrio, las concentraciones de los productos son más grandes que las de los reactivos. Situaciones de este tipo coincidirán siempre por razones matemáticas con un valor de Ke mayor que 1.
Consideremos otra reacción
glucosa-6-fosfato ⇄ fructosa-6-fosfato
Escribamos su expresión de Ke

$$Ke = \frac{[frutosa-6-fosfato]}{[glucosa-6-fosfato]}$$

Ecuación 6.10

Imaginemos que al alcanzar el equilibrio, las concentraciones de los reactivos y productos fueran
glucosa-6-fosfato = 4
fructosa-6-fosfato= 4
La Ke sería entonces
Ke = 4 / 4
Ke= 1
Vemos que si al alcanzar el equilibrio las concentraciones son iguales, el valor de Ke sería igual a 1, independientemente de los valores de concentración.
Veamos un último ejemplo, considerando la reacción
3-fosfoglicerato ⇄ 2-fosfoglicerato
Al arribar a su equilibrio tiene las concentraciones siguientes
2-fosfoglicerato = 0.1
3-fosfoglicerato= 10
Su Ke la podemos escribir como

$$Ke=\frac{[2-fosfoglicerato]}{[3-fosfoglicerato]}$$

Ecuación 6.11

Si reemplazamos los valores de las concentraciones en la constante
Ke = 0.1 / 10
Ke= 0.01
Cuando el valor de Ke es menor que 1 nos indica que las concentraciones de los productos al llegar al equilibrio serán menores que las de los reactivos.

Conclusión e interpretación del valor de Ke
Si al llegar al equilibrio
a- las concentraciones de productos son mayores que la de los reactivos, la Ke > 1
b- las concentraciones de los productos son menores que la de los reactivos, la Ke <1
c- las concentraciones de reactivos y productos son iguales, la Ke=1

6.7. Usos de Ke

¿Cuál es la utilidad de conocer el valor de Ke?
Si bien tiene diversas utilidades relacionadas con el flujo de sustancias en los diferentes procesos metabólicos, las posibilidades de que una reacción ocurra o no para un lado en particular o el valor de energía involucrado en la reacción, en este momento solo la utilizaremos para saber en qué condiciones una reacción finaliza en lo que respecta a la proporción de reactivos y productos.

6.7.1 Análisis del estado de equilibrio

Veamos algunos ejercicios.
1- La reacción
citrato ⇄ isocitrato
tiene una Ke=25
Analice las siguientes preguntas y sus respuestas.
a- Escriba la expresión matemática de la Ke para esta reacción.
Respuesta: La expresión de la Ke siempre se escribe como un cociente entre las concentraciones de los productos y las concentraciones de los reactivos, multiplicados en cada caso entre si y

elevados a sus respectivos coeficientes estequiométricos.

$$Ke=\frac{[isocitrato]}{[citrato]}$$

Ecuación 6.12

b- ¿Qué nos indica el valor de Ke=25?

El valor de Ke indica la relación entre las concentraciones de productos y reactivos al finalizar la reacción. Un valor de Ke > 1 nos indica que cuando la reacción alcance el equilibrio la concentración de los productos será mayor que la de los reactivos. En este caso, un valor de Ke de 25 indica que al alcanzar el equilibrio la concentración de isocitrato será 25 veces mayor que la concentración de citrato.

2- Suponga que está estudiando la reacción

malato + NAD ⇄ oxalacetato + NADH

la que al arribar al equilibrio tiene [malato]= 2 y [NAD]= 4, con un valor de Ke = 0,01

a- Escriba la expresión matemática de Ke.

Como explicamos, la Ke divide las concentraciones de los productos por las concentraciones de los reactivos, cada uno de ellos elevados a sus coeficientes estequiométricos. En este caso los coeficientes estequiométricos son todos 1, por lo que la expresión quedará.

$$Ke=\frac{[oxalacetato]*[NADH]}{[malato]*[NAD]}$$

Ecuación 6.13

b- ¿Cuanto estima que podrían valer las concentraciones de oxalacetato y NADH en el equilibrio?

Como el valor de Ke es menor que 1, dado que las concentraciones de los reactivos valen 2 y 4, las concentraciones de oxalacetato y NADH deberían ser menores que dicho valores para que el cociente sea menor que 1. No calcularemos valores exactos en este caso.

3- Suponga que usted ha desarrollado un fármaco A, el cual tiene propiedades adecuadas y escasos efectos adversos, razón por la cual decide producirlo y comercializarlo. Para obtener el fármaco A en su laboratorio dispone de tres reacciones químicas en las que en cada caso parte de sustancias diferentes. Las reacciones químicas son:

2 B ⇄ A

C + D ⇄ 2 A

D + X ⇄ A + Y

Como podemos ver las tres reacciones forman el producto A. Es decir si coloca B, C+D o D+X en un recipiente hallará la sustancia A. La pregunta es ¿Cuál de ellas le conviene?¿Es indistinto cualquiera de las reacciones?

Disponemos de las constantes de equilibrio. Para la primer reacción

$$Ke=\frac{[A]}{[B]^2}=0{,}01$$

Ecuación 6.14

Para la segunda reacción

$$Ke=\frac{[A]^2}{[C]*[D]}=100$$
Ecuación 6.15

Para la tercer reacción

$$Ke=\frac{[A]*[Y]}{[D]*[X]}=100$$
Ecuación 6.16

Suponiendo que con las tres reacciones iniciamos con un recipiente que solo tenga reactivos, es decir nada de A. Al finalizar la reacción tendré diferentes situaciones. En la primer reacción tendré 100 veces menos de productos que de reactivos. Es decir se formará muy poco de A a partir del reactivo B. En cambio en las segunda y tercer reacción, que tienen un valor de Ke una centena de veces mayor que 1, al finalizar la reacción los productos, entre los que se halla A será mucho mayor que los reactivos. Es decir en el recipiente quedará mucho de A y muy poco de los productos. Por lo tanto ambas reacciones serían beneficiosas para la producción de A ya que forman mucho del producto que deseamos. ¿Tenemos algo que permita elegir entonces entre la segunda y la tercera?. La respuesta es si. Cuando la segunda reacción finalice en el recipiente quedará prácticamente A puro, ya que la concentración del reactivo remanente será 100 veces menor. En cambio en la tercer reacción si bien quedará en el recipiente mucho de A, quedará la misma cantidad del producto Y, el cual luego deberé eliminar de la preparación y me demandará gastos y tiempo. Solo se justificaría utilizar la tercer reacción si el proceso de eliminación de Y fuera rápido y económico o bien que los reactivos utilizados, D y X fueran muy accesibles en cuestiones de costos y disponibilidad.

6.8. Predicción del estado de una reacción



La constante de equilibrio también nos permite predecir si en un determinado momento una reacción está en equilibrio y de no estarlo, nos permitirá concluir si vd>vi o viceversa. Para ello definiremos primero el cociente de reacción al que identificaremos con la letra Q.

Planteemos una reacción sencilla e hipotética
A + B ⇄ C

Su constante de equilibrio sería

$$Ke=\frac{[C]}{[A]*[B]}$$
Ecuación 6.17

Supongamos que en el equilibrio
[A]= 0,2
[B]= 0,5
[C]= 10
La Ke tendría entonces un valor

$$Ke=\frac{10}{0{,}2*0{,}5}=100$$

Ecuación 6.18

Que indica que en el equilibrio, las concentraciones de productos serán 100 veces mayores que la de los reactivos.
Si las sustancias que participan de esa reacción tuvieran las siguientes concentraciones
[A]= 4
[B]= 2,5
[C]= 10
¿En qué estado se encuentra la reacción?
Con estos valores, que desconocemos el estado de la reacción planteamos el cociente de reacción

$$Q=\frac{10}{4*2{,}5}=1$$

Ecuación 6.19

Si Q = Ke, indica que la reacción está en equilibrio. Nuestra primer conclusión sobre la reacción que estamos analizando es que no está en equilibrio.
Si el valor de Q > Ke, esto implica que para que la reacción alcance el equilibrio, es decir que Q se haga igual a Ke, deberían disminuir las concentraciones de los productos, que se hallan en el numerador y aumentar las de los reactivos que se hallan en el denominador. Para que aumenten los reactivos y disminuyan los productos, debe ser mayor la vi que la vd. Es decir que deben formarse reactivos a mayor velocidad que lo que se forman los productos. Esta situación es compatible con un formación predominante de reactivos y se dice que la reacción está ocurriendo hacia la izquierda.
Contrariamente, si Q <Ke, en esta situación la concentración de los productos debería aumentar y la concentración de los reactivos bajar. Para que disminuyan los reactivos y aumenten los productos, tiene que ser vd > vi. En tal situación se formarán productos a mayor velocidad que los reactivos. Es decir la reacción está ocurriendo hacia la derecha.
Ejemplos.
1- Una reacción
X ⇄ Y
tiene una Ke=1000 y Q=100. Responda las siguientes preguntas
a- En esta situación, ¿está la reacción en equilibrio?
b- ¿Qué relación de igualdad-desigualdad existe entre vd y vi?
c- ¿La concentración X estará aumentando, constante o disminuyendo?
Respondamos los ítems anteriores:
a- La reacción no está en equilibrio, ya que Q ≠ Ke.
b- Como Q < Ke, deben aumentar las concentraciones de los productos y disminuirlos reactivos, de manera tal que el valor de Q aumente hasta hacerse igual a Ke. Para que Q aumente deben aumentar los productos y bajar los reactivos. Esto ocurrirá si vd> vi.
c- Si vd > vi, entonces se gastan reactivos a mayor velocidad que lo que se forman por la reacción inversa. Como consecuencia la concentración de X estará disminuyendo.

6.9. Predicción de la evolución de una reacción al sacarla del equilibrio

Regresemos a trabajar con la reacción

gliceraldehído-3-fosfato + NAD + P ⇄ 1,3-bisfosfoglicerato + NADH

cuya Ke podemos expresar como

$$Ke=\frac{[1{,}3-bisfosfoglicerato]*[NADH]}{[gliceraldehído-3-fosfato]*[NAD]*[P]}$$

Ecuación 6.20

y supongamos que Ke = 10

Ya sabemos su interpretación. Si Ke = Q la reacción estará en equilibrio. Si Q > Ke la reacción está ocurriendo hacia la izquierda y si Q<Ke, la reacción está ocurriendo hacia la derecha.

¿Pero que ocurriría con la reacción si modificáramos la concentración de algún productos o reactivo, mientras la reacción está en equilibrio? La respuesta a dicha pregunta se obtiene nuevamente con los valores de Q y Ke.

Supongamos que estando en equilibrio, aumentamos la concentración de NADH. ¿Qué ocurre con las vd, vi, Ke y Q?

En primer lugar, podemos decir que no se modificará la Ke ya que depende de la temperatura, para una determinada reacción. Si observamos la expresión de Q

$$Q=\frac{[1{,}3-bisfosfoglicerato]*[NADH]}{[gliceraldehído-3-fosfato]*[NAD]*[P]}$$

Ecuación 6.21

en el equilibrio Q =10. Si en un momento aumentamos la concentración de NADH, el valor de Q aumentará. Cuando el valor de Q aumenta, ya vimos que vi se hace mayor que vd y comienzan a acumularse reactivos y a decrecer los productos.

Razonemos que ocurrirá si bajamos la concentración de 1,3-bisfosfoglicerato. Esto determinará que disminuya el valor de Q haciéndose menor que Ke. Como ya vimos vd se hará mayor que vi y esto determinará que se acumulen productos.

De estas dos observaciones concluimos que cuando aumentamos un producto, la reacción ocurrió en un determinado sentido pero su consecuencia fue el descenso de las concentraciones de los productos. Contrariamente cuando decreció la concentración de un producto, la reacción ocurrió de manera que se produjo un aumento de la concentración de los productos.

¿Qué ocurriría si aumentamos la concentración del reactivo NAD?. Como el NAD forma parte del denominador de Q, esto determinará un descenso de Q. Ante un descenso de Q se producirá un aumento de vd por encima de vi, esto llevará a acumulación de productos y descenso de reactivos. Concluimos que una aumento de un reactivo lleva a desplazar la reacción de manera que los reactivos disminuyen.

Para analizar todas las posibilidades, veamos que ocurriría si disminuimos la concentración de P. Como P está en el denominador de Q, esto producirá un aumento de Q. Si Q aumenta vi se hará mayor que vd y por ende disminuirán los productos y aumentarán los reactivos.

6.10. Principio de Le Chatelier

Estas situaciones que analizamos se repetirán de la misma manera en cualquier otra reacción: un aumento de reactivos se acompañarán de cambios que hagan decrecer los reactivos, así como un aumento de reactivos producirá desplazamientos de la reacción que hagan decrecer los reactivos. Si aumentáramos un producto, el desplazamiento del equilibrio llevaría a que los productos bajen, así como una disminución de los productos provocaría que los productos aumenten. Este

razonamiento nos lleva al principio de Le Chatelier que se puede enunciar de la siguiente manera: cuando una reacción se halla en equilibrio, cualquier cambio que la aparte del equilibrio determinará que la reacción ocurra en el sentido de contrarrestar dicho cambio. Este principio nos permite analizar de manera cualitativa qué ocurre con una reacción en equilibrio cuando el mismo es perturbado.

Ejemplos

1- Dada la reacción

1,3-bisfosfoglicerato + ADP ⇄ 3-fosfoglicerato + ATP

Si la misma se encuentra en equilibrio, ¿qué ocurrirá con las vd y vi así como con las concentraciones si aumentáramos la concentración de ADP?

Según el principio de Le Chatelier, si aumentamos la concentración de ADP la reacción quedará fuera del equilibrio, la cual tendrá que volver a alcanzar el equilibrio disminuyendo la concentración de ADP. Para disminuir la concentración de ADP tiene que ser la vd > vi. En estas condiciones, las concentraciones de 1,3-bisfosfoglicerato y ADP decrecerán respecto del valor que tenían inmediatamente después del agregado de ADP, mientras que las concentraciones de 3-fosfoglicerato y ATP aumentarán.

2- A partir de la reacción

CO_2 + H_2O ⇄ H_2CO_3

¿Hacia dónde se desplazará la reacción si aumentamos la concentración de CO_2? ¿Qué ocurrirá con la concentración de H_2CO_3?¿Qué relación momentánea existirá entre vd y vi?

Si aumentamos la concentración de CO_2, el equilibrio tenderá a disminuirla, desplazando el equilibrio hacia la derecha. Es decir consumirá moléculas de CO_2 y agua para formar H_2CO_3, aumentando su concentración. Momentáneamente sera vd>vi

6.11. Energía asociada a una reacción química

Todas las reacciones tiene un cambio energético asociado. En algunas reacciones se libera calor y se conocen como exotérmicas mientras que otras consumen calor y se conocen como endotérmicas. Supongamos una reacción hipotética que cuando el reactivo se transforma en producto libera calor.

R ⇄ P + calor

¿Qué ocurrirá con la reacción si le aumentamos la temperatura, estando en equilibrio?. El principio de Le Chatelier nos dice que una equilibrio se opone al cambio que le aplicamos. Si en este caso le estamos aumentado la temperatura, es porque estamos dando energía en forma de calor. La reacción consumirá el calor, para lograr esto se desplazará hacia la izquierda gastando P y formando R.

6.12. Reacciones en equilibrio y en estado estacionario

Una reacción está en equilibrio cuando la vd = vi y como consecuencia las concentraciones permanecen constantes.

Puede ocurrir que las concentraciones permanezcan constantes pero que no se deba a que vd es igual a vi, sino porque es una reacción que está encadenada a otra y la velocidad a la que se forma el reactivo es igual a la velocidad a la que se consume para formar producto. Además este producto puede formar otra sustancia a la misma velocidad que se forma a partir del reactivo. En este caso, las sustancias se hallan en estado estacionario.

6.13. Equilibrio ácido-base

El equilibrio ácido-base es aquel equilibrio donde entre los reactivos y productos tenemos sustancias que podemos clasificar como ácidos y bases. A continuación definiremos estas sustancias

6.13.1 Ácido

Un ácido es una sustancia que tiene la capacidad de ceder hidrógenos. El hidrógeno cedido por un ácido se denomina protón, hidrogenión o hidronio y se representa: H^+ o H_3O^+, debido a que no es un átomo de hidrógeno sino un catión hidrógeno. Cuando un ácido cede un hidrogenión decimos que se disocia. En general la reacción de disociación de un ácido se puede escribir de la siguiente manera:

$$AH \rightleftarrows A^- + H^+$$

Como la disociación ocurre en general en medio acuoso, el hidrogenión cedido por el ácido es captado por el agua, por lo que podemos escribir la reacción anterior como

$$AH + H_2O \rightleftarrows A^- + H_3O^+$$

Un ácido al ceder un protón, genera una especie con carga negativa llamada base conjugada, que en la ecuación anterior queda representada por A^-.

Si tomamos el HCl la reacción de disociación sería

$$HCl + H_2O \rightleftarrows Cl^- + H_3O^+$$

Donde el Cl^- es la base conjugada del HCl. Llamamos protólisis al proceso por el cual una sustancia cede un protón. En este caso diremos que el HCl se protolizó generando Cl^- e hidronio.

6.13.2 Base

Una base es una sustancia con capacidad de captar protones. Si bien la definición anterior es la más común, podemos definir una base también como una sustancia con capacidad de ceder oxhidrilos, los cuales se representan: OH^-. La reacción de disociación de una base se puede escribir

$$BOH \rightleftarrows B^+ + OH^-$$

ó

$$B + H^+ \rightleftarrows BH^+$$

Cuando una base capta un protón, genera una especie con carga positiva llamada ácido conjugado.
Por ejemplo el NH_3 es una base y podemos plantear la reacción de protonización, o sea del proceso de ganar un protón de las siguiente manera

$$NH_3 + H^+ \rightleftarrows NH_4^+$$

Diremos en este caso que el amoníaco se protonizó y formó la base conjugada amonio.
Al trabajar con soluciones donde los solutos son ácidos o bases, interesa conocer más que la concentración del soluto, la concentración que tienen los protones y los oxhidrilos. Estas concentraciones se expresan en N (eq/l).
Para comprender los siguientes conceptos debemos analizar primero el comportamiento del agua como electrolito. Un electrolito es una sustancia que se puede disociar en iones. El agua si bien es un compuesto covalente, debido a la polaridad del enlace entre el H y el O, consecuencia de la mayor electronegatividad del O respecto del hidrógeno este enlace se halla polarizado, pudiéndose romper en determinadas circunstancias. Cuando esto ocurre un protón de una molécula de agua puede liberarse y ser captado por otra molécula de agua. Esta reacción queda representada por el

siguiente equilibrio químico

$H_2O + H_2O \rightleftarrows H_3O^+ + OH^-$

Al tratarse de un equilibrio podemos escribir su constante de equilibrio

$$Ke=\frac{[H_3O^+]*[OH^-]}{[H_2O]^2}$$

ecuación 6.22

En una solución acuosa, la concentración de agua es constante y toma un valor de 55,5 mol/L. Como este valor es constante se puede agrupar con el valor de Ke, que también es constante y llamaremos al producto de Ke por la concentración de agua: Kw. Esta constante tiene el valor de $1*10^{-14}$.

$$Kw=[H_3O^+]*[OH^-]=1*10^{-14}$$

ecuación 6.23

Podemos simplificar la expresión para una escritura más rápida, reemplazando hidronio por protón ecuación 6.24

$$Kw=[H^+]*[OH^-]$$

ecuación 6.24

Dado que las concentraciones de protones y oxhidrilos son números generalmente pequeños, expresados en notación científica, con el objetivo de simplificar estos números, se calcula a partir de ellos el pH y el pOH.

6.13.3 pH

Es una medida de la acidez de una solución y se calcula como menos el logaritmo de la concentración de protones



$$pH=-\log[H^+]$$

ecuación 6.25

6.13.4 pOH

Es menos el logaritmo de la concentración de oxhidrilos

$$pOH=-\log[OH^-]$$

ecuación 6.26

Ejemplo: una solución de un ácido puede tener

$[H^+] = 1.10^{-5}$ eq/l

pH = - log 1.10^{-5} eq/l = 5

Veamos otro ejemplo. Supongamos que tenemos una concentración de protones = $6,1*10^{-3}$ eq/L, el pH resultaría

pH = - log ($6,1*10^{-3}$) = 2,21

El pH como el pOH son números adimensionales, es decir sin unidades.

Note que para el cálculo de pH se obtiene el logaritmo de la concentración de protones en eq/Litro. Nunca calcule el pH con cantidad de protones, sino con la concentración en un litro.

pH y pOH están relacionados a través del pKw. El pKw es logaritmo negativo de la Kw.

$$pKw = -\log Kw = \log\left(10^{-14}\right) = 14$$
ecuación 6.27

$$pH + pOH = pKw$$
ecuación 6.28

$$pH + pOH = 14$$
ecuación 6.29

La ecuación anterior nos permite calcular pH o pOH conociendo uno de ellos.
Ya hemos visto como calcular pH a partir de la $[H^+]$. En el caso que deseemos calcular $[H^+]$ a partir de datos de pH, utilizaremos la ecuación

$$[H^+] = 10^{(-pH)}$$
ecuación 6.30

de igual manera para calcular concentración de oxhidrilos

$$[OH^-] = 10^{(-pOH)}$$
ecuación 6.31

Veamos algunos ejemplos:
1- Calcular el pH y pOH de una solución de $[H^+]= 2*10^{-4}$ eq/L
pH = - log $[H^+]$= - log ($2*10^{-4}$) = 3.7
como
pH + pOH = 14
pOH = 14 – pH = 14 – 3,7 = 10,3
2- Calcular pOH, $[OH^-]$ y $[H^+]$ de una solución de pH=3
Como pH + POH = 14
pOH = 14 – pH = 14 – 3 = 11
$[OH^-] = 10^{-pOH} = 10^{-11}$ eq/L
$[H^+]= 10^{-pH} = 10^{-3}$ eq/L
De las cuatro variables que se manejan habitualmente: pH, pOH, $[H^+]$ y $[OH^-]$, dado un valor de ellas se pueden conocer las otras tres. Las fórmula que las vinculan se observan en la Figura 6.5.

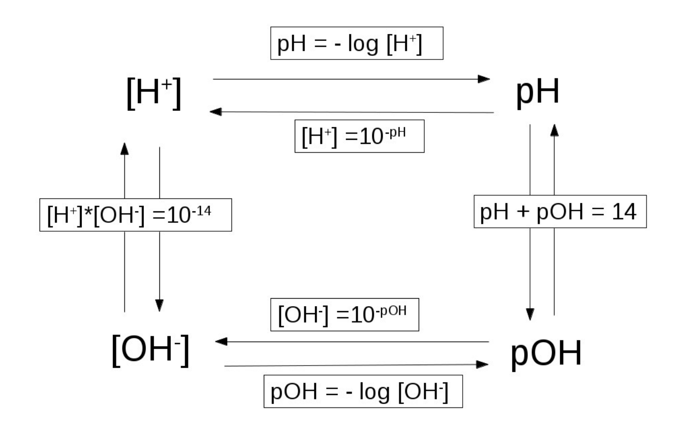


Figura 6.5. Algoritmo para el calculo de variables relacionadas a la acidez de una solución

Medio ácido: es una solución en la cual predominan los protones sobre los oxhidrilos. En estos medios la $[H^+]$ es mayor que 10^{-7} eq/L mientras que la de $[OH^-]$ es menor que 10^{-7} eq/L. En estos casos el pH tiene un valor entre 0 y 7. Cuanto más bajo el pH más grande será la concentración de protones y más ácido el medio.

Medio alcalino o básico: es una solución en la cual predominan los oxhidrilos sobre los protones. En estos medios la $[H^+]$ es menor que 10^{-7} eq/L mientras que la de $[OH^-]$ es mayor que 10^{-7} eq/l. En estos casos el pH tiene un valor comprendido entre 7 y 14. Cuanto más alto el pH mas grande será la concentración de oxhidrilos y mas básico será el medio.

Medio neutro: es aquella solución en que las concentraciones de protones y oxhidrilos son iguales, $[H^+] = [OH^-] = 10^{-7}$ eq/L. En este medio el pH y pOH también son iguales pH = pOH = 7.

6.14. Ácidos y bases

Los ácidos y las bases se clasifican en fuertes y débiles.

6.14.1 Ácido fuerte

Es un ácido que cede completamente sus protones, es decir que se disocia en un 100 % o su grado de disociación (α) es 1. Son ácidos fuertes: HCl (ácido clorhídrico), H_2SO_4 (ácido sulfúrico), HNO_3 (ácido nítrico), HI, HBr y $HClO_4$.



$$[H^+]=N$$

ecuación 6.32

En el caso de los ácido fuertes la concentración de protones es igual a la normalidad del ácido.

6.14.2 Base Fuerte

Es una base que cede completamente sus oxhidrilos, es decir que se disocia en un 100% y su grado de disociación (α) vale 1.

Son bases fuertes: NaOH (hidróxido de sodio), KOH (hidróxido de potasio) y $Ca(OH)_2$ (hidróxido de calcio). Para las bases fuertes la concentración de oxhidrilos es igual a la normalidad de la base:

$$[OH^-]=N$$

ecuación 6.33

6.14.3 Acido débil

Es un ácido que cede parcialmente sus protones, es decir que no se disocia en un 100 % o su grado de disociación (α) es menor que 1.

Como consecuencia de no ceder en un 100 % los protones, lo que queda del ácido tiene la capacidad de captar nuevamente el protón y se dice que es una base conjugada fuerte. Dentro de la biología, los ácidos débiles más comunes en temas biológicos son: HAc (ácido acético), H_2CO_3 (ácido carbónico) y H_3PO_4 (ácido fosfórico). Muchas más sustancias son ácidos débiles como: ácido láctico, ácido oxalacético, ácido cítrico, etc, así como también componentes de medicamentos

Ejemplo:

$$HAc \rightleftharpoons Ac^- + H^+$$

ácido débil — base conjugada fuerte

En este caso los productos pueden reaccionar nuevamente para dar el ácido sin disociar. Es decir que tanto el Ac^-, $CO_3^=$ y PO_4° son bases conjugadas fuerte por derivar de ácidos débiles y por lo tanto captarán protones. Las bases conjugadas nombradas se denominan también aniones básicos.

Para la reacción se puede escribir la constante de equilibrio, la que resultará

$$Ka=\frac{[H^+]*[Ac^-]}{[AcH]}$$

ecuación 6.34

.

Como toda constante de equilibrio cuanto mayor sea su valor, indica que mayores son las concentraciones de protones y de la base conjugada y por lo tanto más se disocia el ácido. A mayor disociación del ácido decimos que éste es más fuerte.

Los ácidos débiles presentan un equilibrio de disociación entre la forma sin disociar (ácida) y la forma disociada (base conjugada). El desplazamiento hacia la derecha de este equilibrio (es decir la disociación del ácido) viene dado por el valor de la constante de disociación o Ka. Se puede utilizar también el pKa que es menos el logaritmo del valor de la Ka.

$$pKa=-\log Ka$$

ecuación 6.35

Es importante notar que cuanto mayor sea el valor de Ka menor será el valor de pKa.

Un ácido débil puede ser más o menos fuerte cuando se lo compara con otro ácido débil. Se dice que un ácido débil es más fuerte cuando:

- más disociado se encuentra.
- más grande es el α.
- más grande es la Ka.
- menor es el pKa.

- más elevada es la concentración de protones.
- menor es el pH.
- más débil es su base conjugada.

Sin cometer un gran error se puede considerar que cuando el pH supera al valor del pKa, el ácido se halla disociado en más de un 50%. Si el pH es menor al pKa, la cantidad de ácido está disociado en menos de un 50%. Cuando el pH es igual al pKa, la mitad de las moléculas se hallarán disociadas y el otro 50% sin disociar. Por ejemplo el AcH tiene pKa = 4,7, a pH = 7 se encontrará predominantemente como acetato, mientras que si el pH fuera 3 su estructura química predominante sería AcH.

Para calcular la concentración de protones de un ácido débil en soluciones diluídas se utiliza la siguiente fórmula

$$[H^+] = \sqrt{Ka * N_{AcH}}$$

ecuación 6.36

Con el valor de la concentración de protones, luego se calcula el pH con la fórmula habitual.

6.14.4 Base débil

Es una base que capta parcialmente protones, es decir que los protones captados pueden ser liberados nuevamente, siendo su grado de disociación (α) menor que 1.

Como consecuencia de no captar en un 100 % los protones, la estructura que resulta de captar un protón tiene capacidad de ceder nuevamente el protón y se dice que es un ácido conjugado fuerte. La base débil más común en los procesos biológicos es el NH_3 (amoníaco) o el grupo amino (-NH_2).

Ejemplo:

$$\underset{\text{base débil}}{NH_3} + H^+ \rightleftharpoons \underset{\text{ácido conjugada fuerte}}{NH_4^+}$$

Es decir que el NH_4^+ es un ácido conjugado fuerte, por provenir de una base débil y por lo tanto cederá protones, denominándose también como catión ácido.

Las bases débiles presentan un equilibrio de disociación entre la forma sin disociar (básica) y la forma disociada (ácido conjugado). El desplazamiento hacia la derecha de este equilibrio (es decir la disociación de la base) viene dado por el valor de la constante de disociación o Kb. Para el equilibrio anterior la expresión de la constante de equilibrio se puede escribir

$$Kb = \frac{[NH_4^+]}{[NH_3] * [H^+]}$$

ecuación 6.37

Se puede utilizar el pKb, este es menos el logarimo del valor de la Kb.

$$pKb = -\log Kb$$

ecuación 6.38

Es importante notar que cuanto mayor sea el valor de Kb, más desplazado se hallará el equilibrio de captación de protones hacia la derechay menor será el valor de pKb.

Una base débil puede ser más o menos fuerte cuando se la compara con otras bases débiles. Se dice que una base débil es más fuerte cuando:

- más disociada se encuentra.
- más grande es el α
- más grande es la Kb
- menor es el pKb
- más baja es la concentración de protones.
- más alto es el pH
- más débil es su ácido conjugado.

Cuando las soluciones son diluidas, para una base débil la concentración de oxhidrilos se calcula con la siguiente fórmula.

$$[OH^-]=\sqrt{Kb*N_{base}}$$

ecuación 6.39

Luego se calcula el pOH y con este el pH con las ecuaciones ya conocidas.

6.14.5 Ácidos polipróticos

Los ácidos polipróticos pueden ceder más de un protón. Un ejemplo de este tipo de ácidos es el ácido sulfúrico (H_2SO_4), porque tiene dos protones que puede ceder.



El ácido carbónico (H_2CO_3) tiene dos hidrógenos para ceder pero es un ácido poliprótico débil. Por ser un ácido débil tiene constante ácida, pero como tiene dos hidrógenos tiene dos constantes: Ka1 y Ka2. Otro ejemplo común es el ácido fosfórico, H_3PO_4; que por tener tres hidrógenos tiene tres constantes de disociación: Ka1, Ka2 y Ka3.

Estos ácidos se disocian en etapas. El ácido carbónico en una primera reacción cede un protón, generando bicarbonato (HCO_3^-)

$$H_2CO_3 \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+$$

Para este equilibrio su constante de equilibrio se escribe

$$Ka1=\frac{[H^+]*[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

ecuación 6.40

Luego el bicarbonato puede ceder su otro protón, según la siguiente reacción

$$HCO_3^- \rightleftharpoons CO_3^= + H^+$$

Su constante de equilibrio se escribe

$$Ka2=\frac{[H^+]*[CO_3^=]}{[HCO_3^-]}$$

ecuación 6.41

En los ácidos polipróticos se ceden con mayor facilidad los primeros protones que los segundos y los terceros, en caso de tenerlos. La explicación es sencilla: al ceder el primer protón, se debe alejar una carga positiva del anión que se forma. En cambio al ceder el segundo protón, se debe alejar la carga positiva de una anión que tiene dos cargas negativas y por ende es más difícil de lograr. Esto se refleja en los valores de las constantes de equilibrio. En general entre cada Ka en un ácido poliprótico hay una relación de 10000 - 100000.
Por ejemplo para el ácido carbónico sus pKa tienen los siguientes valores
pKa1= 6,35
pKa2= 10,32
Si calculamos Ka1

$$Ka1 = 10^{-pKa} = 10^{-6,35} = 4,46 * 10^{-7}$$

Si calculamos Ka2

$$Ka2 = 10^{-pKa2} = 10^{-10,32} = 4,78 * 10^{-11}$$

Si calculamos la relación entre las constantes
Ka1/Ka2 = $4,46*10^{-7}$ / $4,78*10^{-11}$ = 9348
Esto quiere decir que la fuerza del ácido la ceder el primer protón es 9348 veces mayor que la del segundo protón.
No siempre se mantiene esta relación entre los diferentes Ka de un ácido poliprótico. En el caso de sustancias biológicas como los aminoácidos con hasta tres grupos ácidos, la fuerza de los mismos puede ser muy similar.
Como buena aproximación para calcular la concentración de protones de un ácido poliprótico se puede utilizar la primer constante de disociación y la molaridad, como si fuera un ácido débil con un solo protón. Es decir que en el cálculo se omite el uso de las otras constantes.

$$[H^+] = \sqrt{Ka_1 * M}$$

Ejemplo
El ácido glutámico tiene tres grupos ácidos cuyos pKa tienen los siguientes valores: pKa1= 2, pKa2= 3 y pKa3= 9. Calcular el pH de una solución de este ácido en una solución de concentración 0,01 M.
Resolución
Por tener tres valores de pKa, se trata de un ácido poliprótico. Para el cálculo necesitamos la Ka1 y la M.
como pKa = - log Ka, podemos despejar la Ka aplicando la fórmula
Ka1 = 10^{-pKa} = 10^{-2}
Con el valor de Ka1 y la M aplicamos la fórmula de cálculo de concentración de protones para un

ácido poliprótico

$$[H^{+}]=\sqrt{Ka_{1}*M}$$

$$[H^{+}]=\sqrt{10^{-2}*0,01}=0,01$$

Luego con este valor calculamos el pH
pH = -log (0,01) = 2

Como se mencionó anteriormente, en los organismos vivos existen muchos ácidos polipróticos. Los aminoácidos son ejemplos de estas moléculas. Si bien los aminoácidos tienen un grupo carboxilo (ácido) y un grupo amino (básico), pueden tener en su cadena carbonada grupos ácidos adicionales.
El tratamiento de los grupos ácidos en los compuestos biológicos suele ser ligeramente diferente al que se utiliza en otros ambientes de la química. El grupo ácido más común en los compuestos biológicos es el grupo carboxilo, con valores de pKa que pueden variar dentro de un amplio rango. Sin embargo podemos tomar un valor de pKa= 3 como una buena aproximación promedio. Como la mayoría de los fluidos en los organismos vivos tienen un pH cercano a 7, la mayoría de estos grupos estarán disociados en un valor cercano al 100%, por lo que se hallarían al estado de bases conjugadas. A pesar de esto son considerados como grupos ácidos.
Por otra parte los grupos amino, tienen comportamiento básico, con valores de pKb promedio de 5. Esto indica que a los valores de pOH fisiológico, aproximadamente de 7, estas bases se hallarían largamente protonizadas, al estado de ácido conjugado. Por esta razón los grupos aminos suelen indicarse en los compuestos biológicos como si fueran ácidos, haciendo referencia a los ácidos conjugados. En el caso del grupo amino ($-NH_2$) su ácidos conjugado es el amonio ($-NH_3^+$). Se puede calcular el pKa de un ácido conjugado utilizando la ecuación

$$pKa=14-pKb$$

Por lo tanto para los grupos amino el pKa rondaría el valor de 9.
De esta manera en una molécula biológica como podría ser el aminoácido glicina, que tiene un grupo amino y un carboxilo, se suelen indicar dos valores de pKa, uno para el carboxilo de aproximadamente 3 y otro para el amino de aproximadamente 9. Dado que el pH fisiológico es cercano a 7, el grupo carboxilo se hallará disociado y el grupo amino no.

6.14.6 Anfolitos

Los anfolitos son sustancias que se pueden comportar como ácidos y bases, es decir que tiene la capacidad de captar y ceder protones.
Algunos anfolitos tiene cargas negativa además de protones en sus moléculas. Los casos más comunes dentro de los iones inorgánicos son: HCO_3^-



(bicarbonato); $H_2PO_4^-$ (fosfato diácido) y $HPO_4^{=}$ (fosfato monoácido). Veamos a modo de ejemplo, el bicarbonato. Este anión puede actuar como ácido cediendo un hidrógeno y generando carbonato y protón. Además puede actuar como base captando un protón y generando ácido carbónico. Ambas reacciones se detallan a continuación

$HCO_3^- \rightleftarrows CO_3^{=} + H^+$ actúa como ácido

$HCO_3^- + H^+ \rightleftarrows H_2CO_3$ actúa como base

Podemos hacer el razonamiento anterior utilizando un razonamiento alternativo. Sabemos que en un medio ácido la concentración de protones es mayor que la de oxhidrilos, por lo que podemos pensar que el protón llevará la acción predominante y es quien reaccionará con el anfolito el que se comportará como base. Contrariamente en una solución alcalina la concentración de oxhidrilos predomina sobre la de protones, lo que nos habilita a razona que los oxhidrilos son los que reaccionarán con el bicarbonato, el que se comportará como ácido. Este razonamiento lo podemos representar en las siguiente reacciones

$HCO_3^- + H^+ \rightleftarrows H_2CO_3$ actúa como base

$HCO_3^- + OH^- \rightleftarrows CO_3^{=} + H_2O$ actúa como ácido

Por lo tanto podemos concluir que un anfolito tendrá una propiedad amortiguadora sobre los cambios de pH, ya que tenderá a consumir protones cuando estos abunden o a neutralizar los oxhidrilos cuanto éstos se hallen en alta concentración.

Dentro de las moléculas biológicas, los aminoácidos son anfolitos. El grupo carboxilo se comporta como un ácido y el amino como un grupo básico. La Figura 6.6 muestra este comportamiento para un aminoácido. Si bien en la imagen se muestra como ejemplo el aminoácido asparagina, el comportamiento es el mismo para cualquier otro aminoácido. En algunos aminoácidos, que en su cadena lateral tengan otro grupo amino (como el caso de la lisina, arginina o histidina) o un grupo carboxilo adicional (como el caso del ácido glutámico y aspártico), la capacidad amortiguadora será mayor.

Figura 6.6. Comportamiento ácido base de un anfolito.

En las proteínas es conocido que los grupos amino y carboxilos del aminoácido se hallan formando parte de las uniones peptídicas y por lo tanto pierden esta capacidad amortiguadora, sin embargo

los grupos amino y carboxilos que se hallen en sus cadenas laterales o en los extremos la seguirán manteniendo. Por esta razón las proteínas tienen una gran capacidad amortiguadora del pH en organismos vivos. Las proteínas pueden tener centenas de aminoácidos y por lo tanto esta propiedad se multiplica en una proteína, tal como lo analizaremos más adelante.
Como lo hemos estudiado en los casos anteriores, los anfolitos involucran en sus equilibrios a un ácido poliprótico. Por ejemplo, en el caso del bicarbonato, el ácido carbónico (H_2CO_3) es parte de los equilibrios. Este ácido tiene dos protones para ceder, por lo tanto dos constantes ácidas: Ka1 y Ka2. En soluciones diluidas el pH se puede calcular con la fórmula

$$[H^+]=\sqrt{Ka_1 * Ka_2}$$

ecuación 6.42

Siempre se utilizarán las dos constantes que involucran en sus equilibrios a la especie en estudio. Supongamos que estamos analizando el anión $H_2PO_4^-$. Esta sustancia es un anfolito, ya que como vemos en su estructura tiene hidrógenos para dar y por tener carga negativa y provenir de un ácido débil (ácido ortofosfórico) es una base conjugada fuerte. No obstante, el ácido ortofosfórico tiene tres constantes de disociación que vemos en los tres equilibrios siguientes

$H_3PO_4 \rightleftharpoons H_2PO_4- + H+ \quad Ka1= 10^{-2}$
$H_2PO_4- \rightleftharpoons HPO_4= + H+ \quad Ka2= 10^{-7}$
$HPO_4= \rightleftharpoons PO_4^{\equiv} + H+ \quad Ka3= 10^{-12}$

Como vemos en los equilibrios la especie en cuestión ($H_2PO_4^-$) está involucrada en los equilibrios cuyas constantes son Ka1 y Ka2. Por lo tanto la concentración de protones será:

$$[H^+]=\sqrt{10^{-2} * 10^{-7}}=3,16 * 10^{-5}$$

pH = - log $3,16*10^{-5}$ = 4,5

6.14.7 Sales

*L*as sales al disolverse en agua pueden producir un medio alcalino, neutro o ácido, dependiendo de los iones que la forman.



En las sales no calcularemos el pH sino que lo estimaremos; deduciendo si el medio es alcalino, neutro o ácido. Por supuesto que el valor de pH de una solución que contiene una sal puede calcularse, pero excede los límite de este libro. Veamos algunos ejemplos de estimación de pH en soluciones de sales.
NaCl 0,1 M: Esta sal se disocia en Na^+ y Cl^-.
El Na^+ es un ácido conjugado débil porque proviene de una base fuerte.
El Cl^- es una base conjugada débil porque proviene de un ácido fuerte.
Por lo tanto en la solución existen dos especies (el sodio y el cloruro), que son conjugados débiles o neutras, resultando un pH igual a 7. Se puede concluir que las sales originadas a partir de un ácido fuerte y una base fuerte tienen pH=7.
Podríamos razonar el problema de la siguiente manera. El Cl^- y el Na^+ se disociarán en agua y se recubrirán de moléculas de agua. ¿Cuál podría ser la reacción de cada una de ellas con el agua? El Cl- podría sacarle un protón al agua para formar ácido clorhídrico. Como se detalla en la reacción mencionada más adelante. Sin embargo esta reacción estará prácticamente un 100% desplazada hacia la izquierda, ya que entre los productos tenemos HCl que es un ácido fuerte y por lo tanto

cede sus protones por facilidad. En conclusión, el Cl- no puede captar un protón, por lo que tampoco generará los oxhidrilos que se hallan entre los productos. Por ello decimos que el cloruro es una base conjugada débil y más apropiado es el nombre de anión neutro, ya que su presencia no modificará la concentración de protones y oxhidrilos del agua.

$Cl^- \quad + \quad H_2O \quad \leftarrow \quad HCl \quad + \quad OH^-$

Por su parte el catión sodio en el agua lo que podría hacer es deplazar un protón del agua y unirse al oxhidrilo, según la siguiente reacción

$Na^+ \quad + \quad H_2O \quad \leftarrow \quad NaOH \quad + \quad H^+$

La reacción estará prácticamente un 100% desplazada hacia la izquierda ya que el NaOH es una base fuerte y tenderá a reaccionar con mucha facilidad con el protón generado. Como conclusión decimos entonces que el catión sodio no puede generar protones y por ende es un ácido conjugado débil, aunque le asienta mejor la calificación de catión neutro.

En conclusión al colocar NaCl de sodio en agua, la sal al disociarse genera un catión y un anión neutro, siendo el pH = 7.

Analicemos el caso del acetato de sodio. Supongamos una solución de NaAc 0,1 M: esta sal se disocia dando Na^+ y Ac^-.

El Na^+ es una ácido conjugado débil, mientras que el Ac^- es una base conjugada fuerte, por originarse a partir del HAc (ácido acético) que es un ácido débil. Por lo tanto en la solución existe un ácido conjugado débil y una base conjugada fuerte. La fuerza de la base predomina sobre el ácido y el pH de la solución es mayor que 7. Se puede decir que toda sal que se origine a partir de un ácido débil y una base fuerte tendrá pH alcalino.

Veamos ahora el caso de una solución de NH_4Cl 0,1M: esta sal se disocia dando NH_4^+ y Cl^-. El NH_4^+ es una ácido conjugado fuerte por originarse a partir del NH_3 que es una base débil. El Cl^- es una base conjugada débil por que se originó a partir del HCl, que es un ácido fuerte. Es decir que en la solución de NH_4Cl, existe un ácido conjugado fuerte y una base conjugada débil, predominando por lo tanto la fuerza del ácido conjugado y el pH de la solución será menor que 7. Se puede generalizar entonces diciendo que toda solución de una sal que se origina a partir de una base débil y un ácido fuerte tiene pH menor que 7.

Podemos plantear un algoritmo de estimación de pH para sales.

1- Disociamos la sal en anión y catión.

2- Observamos el catión y deducimos de que base se originó.

Si se originó de una base fuerte, es un catión neutro que no afectará el pH

Si se originó de una base débil es un ácido conjugado fuerte es decir un catión ácido, que producirá un descenso del pH respecto del valor 7

3- Observamos el anión y deducimos de que ácido se originó

Si se originó de un ácido fuerte, es un anión neutro y no afectará el pH

Si se originó de un ácido débil, es una base conjugada fuerte es decir un anión básico, que producirá un aumento del pH respecto del valor 7

6.14.8 *Buffers*

Los buffers son mezclas que se oponen a la variación de pH cuando se les agrega un ácido o una base. A los buffers se los denomina también soluciones amortiguadoras de pH, soluciones reguladoras de pH o tampones. Una solución reguladora de pH cumple con dicha función debido a que en su composición cuenta con una sustancia ácida que en parte puede neutralizar el ingreso de una base y otra sustancia con características básicas que en parte



puede neutralizar el ingreso de un ácido.
Para comprender el funcionamiento de un buffer retomemos el tema referido a ácidos débiles. Estos son sustancias que pueden ceder un protón, sin embargo esta transferencia no se produce en un 100% y la sustancia que se origina de haber perdido el protón es una base conjugada fuerte. Por ende, esta última tiene la capacidad de captar protones. Veamos el equilibrio de disociación del ácido láctico

$$HLac \rightleftarrows Lac^{-} + H^{+}$$

Si a una solución donde se encuentre este equilibrio se le agrega un ácido, al aumentar la concentración de protones, se desplazará hacia la izquierda, consumiéndolos y evitando un gran descenso de pH. Contrariamente, si a la solución ingresara una base, ésta consumiría protones, produciendo un desplazamiento del equilibrio de disociación hacia la derecha, aportando de esta manera protones y evitando así un gran aumento del pH. Si la solución contuviera además una sal del mismo ácido, por ejemplo Lactato de sodio (NaLac), éste se disociaría y aumentaría la concentración de Lac^{-} en la solución, que podría actuar captando protones como se explicó anteriormente. Esta sal (NaLac) se dice que es una sal de un ácido débil (el ácido láctico) y una base fuerte (el NaOH). Existen dos tipos de buffer, aquellos que son mezclas de un ácido débil y su sal con base fuerte y otras no tan comunes que son mezclas de una base débil y su sal con ácido fuerte.
Supongamos que en una solución tenemos HLac 0,1 M y NaLac 0,1 M. El HLac es un ácido débil cuya Ka es aproximadamente 10^{-5}. Este valor de la constante indica que las concentraciones de Lac^{-} y H^{+} son 10000 veces menores que la concentración de HLac, por lo tanto podemos simplificar el razonamiento pensando que todo el HLac se encuentra sin disociar. Por otra parte el NaLac es una sal que se encuadra dentro de los electrolitos fuertes. Se llama así a las sales que se disocian completamente al disolverse en agua. Si la concentración del NaLac es 0,1 M y éste es un electrolito fuerte, en la solución la concentración de NaLac será aproximadamente 0 M mientras que la concentración de Na^{+} y Lac^{-} serán 0,1 M. De esta manera en la solución en realidad tenemos 0,1 M de HLac, 0,1 M de Na^{+} y 0,1 M de Lac^{-}. Como el Na^{+} deriva del NaOH que es una base fuerte, este catión es neutro y no participa de equilibrios ácido base. Contrariamente el Lac^{-} al derivar del HLac que es un ácido débil, es una base conjugada débil y tiene la capacidad de captar protones.
Las explicaciones de funcionamiento de una buffer las daremos sobre soluciones formadas por un ácido débil y su sal. Si tenemos una mezcla de un ácido débil y su sal con base fuerte, en la solución tendremos: el ácido débil, el catión y el anión de la sal. El ácido débil se encuentra en gran parte sin disociar (por ser débil). El catión de la sal, que por provenir de una base fuerte es un ácido conjugado débil o catión neutro, no tendrá posibilidad de ceder protones. El anión de la sal, que por provenir del ácido débil es una base conjugada fuerte, que si tendrá tendencia a captar protones. Es decir que existirá una especie con capacidad de ceder protones: el ácido sin disociar. Por otro lado una especie con capacidad de captar protones, el anión de la sal o base conjugada fuerte; la cual se llama reserva básica. Por comodidad a la reserva básica se la llama directamente sal, pero es importante tener en cuenta que es el anión de la sal el que se comporta como reserva básica.
Cuando a una mezcla de estas características se agregue un ácido fuerte, los protones cedidos por éste serán captados por la reserva básica, impidiendo de esta manera que el pH disminuya mucho. De manera contraria si a la mezcla se adiciona una base fuerte, la reserva ácida cederá protones, neutralizando la base e impidiendo que el pH aumente mucho. Es importante notar que el buffer

impide grandes variaciones, es decir que el pH varía ante el agregado de ácidos y bases, pero estas variaciones son mínimas.
El cálculo de pH de un buffer formado por un ácido débil y su sal se realiza mediante la ecuación de Henderson y Hasselbach

$$pH = pKa + \log \frac{[sal]}{[ácido]}$$

ecuación 6.43

Esa ecuación se obtiene a partir de aplicar logaritmo a la ecuación de la Ka del ácido y reordenarla, como vemos simplificadamente a continuación.

$$Ka = \frac{[sal] * [H^+]}{[ácido]}$$

.

Aplicamos logaritmo a ambos miembros y cambiamos de signo

$$-\log Ka = -\log [H^+] - \log \frac{[sal]}{[ácido]}$$

Como -log Ka= pKa y -log[H^+] = pH, cambiando formas de expresión

$$pKa = pH - \log \frac{[sal]}{[ácido]}$$

Reordenando obtenemos la ecuación de Henderson y Hasselbach.

$$pH = pKa + \log \frac{[sal]}{[ácido]}$$

Esta fórmula puede utilizarse con datos de concentración o de cantidad. Por comodidad y seguridad es aconsejable resolver los problemas con la cantidad de sus componentes en el volumen que se está trabajando. Note la diferencia, ya que en todos los cálculos anteriores de pH, se utilizaba siempre la concentración expresada en equivalentes por litro.
Ejemplo: se tiene una solución de 200 ml de AcH 0,1M y KAc 0,2 M, cuyo pKa es 4,74. Calcule el valor del pH.
Resolución: Primero se calculan las cantidades de los componentes:
1000 ml ...... 0,1 mol AcH 1000 ml .... 0,2 mol KAc
200 ml ...... x= 0,02 mol 200 ml .... x= 0,04 mol
Luego se reemplazan los valores en la ecuación de Henderson y Hasselbach

$$pH = 4,74 + \log \frac{0,04}{0,02} = 5,04$$

0,2 M y 0,1 M son concentraciones absolutas, es decir que es la concentración real que tiene cada uno de los componentes del buffer.
Cociente 0,04/0,02 = 2, este valor 2 es la concentración relativa, es decir la relación entre las concentraciones absolutas o cantidades.
El pH de una mezcla reguladora depende de dos factores: el pKa y la concentración relativa.
Por ejemplo si el buffer anterior tuviera AcH 0,2 y KAc 0,4, es decir el doble de concentraciones absolutas, la concentración relativa valdría igual que en el caso anterior 2 y el pH de la mezcla sería el mismo. A continuación se muestran los cálculos para este buffer

1000 ml ...... 0,2 mol AcH   1000 ml .... 0,4 mol KAc
200 ml ...... x= 0,04 mol   200 ml .... x= 0,08 mol

$$pH = 4{,}74 + \log\frac{0{,}08}{0{,}04} = 5{,}04$$

Reacción de un buffer ante agregados de ácidos y bases

Ante el agregado de **x** equivalentes de un ácido, se gastará la reserva básica, la cual al captar el protón se transformará en reserva ácida; es decir que se tendrá menos sal y mas ácido. Para calcular el pH se aplica la misma fórmula pero modificando las cantidades de sal y ácido

$$pH = pKa + \log\frac{sal - x}{ácido + x}$$

Si se agregara una base, se gastaría reserva ácida y se formaría reserva básica, por lo tanto para calcular el pH la fórmula queda:

$$pH = pKa + \log\frac{sal + x}{ácido - x}$$

Ejemplo: A un buffer de pKa=5 contiene 0,2 moles de acetato y 0,1 mol de ácido acetico se le agregan 0,02 moles de un ácido fuerte. ¿Qué ocurrirá con el equilibrio y cuál será la variación de pH?.
En el buffer el equilibrio que existe es
$AcH \leftrightarrows Ac^{-} + H^{+}$
Al agregar un ácido, aumentará la concentración de protones y el equilibrio se desplazará hacia la izquierda
$AcH \leftarrow Ac^{-} + H^{+}\uparrow$
De esta manera, produce un aumento de la concentración de AcH y una disminución de Ac^{-}
$AcH\uparrow \leftarrow Ac^{-}\downarrow + H^{+}$
El pH inicial de la solución es

$$pH = 5 + \log\frac{0{,}2}{0{,}1} = 5{,}3$$

Al agregar el ácido como vimos el equilibrio se desplazó a la izquierda aumentando el ácido y

bajando la reserva básica

$$pH = 5 + \log \frac{(0,2 - 0,02)}{(0,1 + 0,02)} = 5,18$$

Como podemos observar el pH disminuyó ante el agregado de ácido, pero el cambio ha sido pequeño si se lo compara con el cambio que hubiera ocurrido ante el mismo agregado de ácido en agua o a una solución que no contiene un buffer

Eficacia de un buffer

La eficacia de un buffer es la capacidad de amortiguar el cambio de pH ante el ingreso a la solución de una determinada cantidad de ácido o base. La eficacia se calcula como el cociente entre la cantidad de equivalentes de ácido o base agregados y el cambio de pH que sufre la solución.

$$Eficacia = \frac{equivalentes \ \ ácido \ \ o \ \ base \ \ agregada}{\Delta pH}$$

.

Cuanto menos cambie el pH ante el ingreso de un determinado número de moles de un ácido o una base, más eficaz será la solución amortiguadora.

Como regla general un buffer es más eficaz cuando:

- más grandes son las concentraciones absolutas.
- más cercano es el pH al pKa.
- más cercana es la concentración relativa al valor 1.
- más cercano es el logaritmo de la concentración relativa a 0.
- más parecidas son las concentraciones de reserva básica y ácida.

Ejemplos: seleccionemos entre las siguientes mezclas cuál es buffer y dentro de ellos cuál tendrá mejor capacidad reguladora a pH 7,4.

a- HCl 1 M/ NaCl 1M
b- AcH 1 M/ KAc 1 M pKa= 4,7
c- HF 0,02 M/ NaF 0,03 M pKa= 3
d- HCN 2 M/ NaCN 2 M pKa 10
e- NaH_2PO_4 0,1 M/ Na_2HPO_4 0,1 M pKa=7
f- NaH_2PO_4 1 M/ Na_2HPO_4 1 M pKa=7

El **a** no es buffer por estar formado por una mezcla de un ácido fuerte y su sal.
El **b** si bien es un buffer ya que el ácido acético es débil, en presencia de su sal y con alta concentración absoluta y concentración relativa igual a 1, su pKa esta lejos de pH 7,4, no tiene por lo tanto buena capacidad reguladora, a pH 7,4.
El **c** es un buffer pero tiene varios factores en contra, baja concentraciones absolutas, concentración de sal y ácido diferentes y pKa muy diferente al pH a regular.
El buffer **d** tiene dos cosas a favor: elevadas concentraciones absolutas y concentración relativa de 1, pero su pKa es muy diferente al pH.
El **e** y **f** son buenos buffers para el caso ya que ambos tienen concentraciones de sal y ácido iguales, es decir concentración relativa de 1, pKa muy parecido al pH. Es más conveniente el **f** ya

que las concentraciones absolutas son más altas.
Ejemplo: para tener una idea del mecanismo de acción de un buffer y su eficacia, calculemos el ΔpH de las siguientes soluciones, antes y después de agregar 0,01 equivalente de HCl:
a- 1 litro de agua
b- 1 litro de solución 0,1 M AcH y 0,1 M KAc, pKa=4,74
c- 1 litro de solución 1 M AcH y 1 M KAc, pKa= 4,74.
d- 1 litro de solución 0,02 M AcH y 0,04 M KAc, pKa= 4,74
Las variaciones de pH para cada caso serán:
a- pH inicial= **7**. Por ser agua sin ningún soluto
al agregar 0,01 eq de HCl como en los 1000 ml quedarán disueltos los 0,01 eq de HCl, por ser una solución de un ácido fuerte (esto no es un buffer),
$[H^+]$= 0,01 eq/l y por lo tanto
pH= - log 0,01 = **2**
Por lo tanto ΔpH = 7 - 2 = **5 unidades de pH**
b-

$$pH_{inicial}=4{,}74+\log\frac{0{,}1}{0{,}1}=4{,}74$$

al agregar 0,01 eq de HCl

$$pH_{final}=4{,}74+\log\frac{(0{,}1-0{,}01)}{(0{,}1+0{,}01)}=4{,}65$$

Por lo tanto ΔpH = 4,74 - 4,65 = **0,09 unidades de pH**

c-

$$pH_{inicial}=4{,}74+\log\frac{1}{1}=4{,}74$$

Al agregar 0,01 eq de HCl

$$pH_{final}=4{,}74+\log\frac{(1-0{,}01)}{(1+0{,}01)}=4{,}73$$

Por lo tanto ΔpH = 4,74 - 4,73 = **0,01 unidades de pH**

d-

$$pH_{inicial}=4{,}74+\log\frac{0{,}04}{0{,}02}=5{,}04$$

Al agregar 0,01 eq de HCl

$$pH_{final}=4,74+\log\frac{(0,04-0,01)}{(0,02+0,01)}=4,74$$

pH final = 4,74 + log 0,04 - 0,01/0,02 + 0,01 = **4,74**.
Por lo tanto ∆pH = 5,04 - 4,74 = **0,3 unidades de pH**

Como lo demuestra el cálculo del ítem a, el agua tuvo una gran variación por no ser buffer. Pero dentro de los tres buffer el c es el que tuvo menor variación como consecuencia de tener una concentración relativa de 1 y elevadas concentraciones absolutas. En cambio el ítem d es el que tuvo mayor variación debido a tener concentración relativa diferente a 1 además de tener bajas concentraciones absolutas.
Podríamos calcular la Eficacia en amortiguar el pH en los cuatro casos precedentes:

a- $$Eficacia=\frac{0,01}{5}=0,002$$

b- $$Eficacia=\frac{0,01}{0,09}=0,11$$

c- $$Eficacia=\frac{0,01}{0,01}=1$$

d- $$Eficacia=\frac{0,01}{0,3}=0,033$$

El cálculo de la eficacia reitera la mayor capacidad amortiguadora del pH de la solución c.
Los buffers o soluciones amortiguadoras de pH son soluciones que contienen un ácido débil y su sal con una base fuerte y, si bien no impiden el cambio de pH ante el ingreso de un ácido o una base, dentro de situaciones experimentales, logran que ese cambio sea pequeño. En los organismos vivos el pH juega un rol importante en el cumplimiento de las funciones y por ello los organismos vivos contienen una gran cantidad de buffers en sus diferentes compartimientos. El ser humano no es un excepción y es nuestro interés centrarnos en éstos.

6.15. Buffers fisiológicos

Se denominan así a los sistemas compuestos por un ácido débil y su sal, pero que cumplen su papel dentro del organismo, en los diferentes fluidos: intracelular, extracelular: intercelular y plasma. Trataremos en más detalle los buffers fisiológicos de la sangre, es decir aquellas soluciones reguladoras de pH que se hallan en el plasma y en los glóbulos rojos.



A continuación analizaremos las diferentes formas en que se puede representar un buffer, usando como ejemplo el buffer ácido carbónico-bicarbonato de sodio.
Los componentes de este buffer son: H_2CO_3 y $NaHCO_3$
que también lo podemos escribir:
H_2CO_3 y HCO_3^-
A ambas sustancias las podemos escribir formando parte de una reacción que consiste en un equilibrio químico
$H_2CO_3 \rightleftarrows HCO_3^- + H^+$
A nivel fisiológico centraremos la atención en los siguientes buffers:
Ácido carbónico-bicarbonato: H_2CO_3 y $NaHCO_3$
Buffer de los fosfatos: NaH_2PO_4 y Na_2HPO_4 (fosfato diácido-fosfato monoácido).
Buffer hemoglobina desoxigenada: HbH^+ - Hb.
Buffer hemoglobina oxigenada: HbO_2H^+ y HbO_2.
Buffer proteínas: PrH^+ y Pr.
A estos buffers los escribiremos:
$H_2CO_3 \rightleftarrows HCO_3^- + H^+$
ácido carbónico — bicarbonato
$H_2PO_4^- \rightleftarrows HPO_4^= + H^+$
fosfato diácido — fosfato monoácido
$HbH^+ \rightleftarrows Hb + H^+$
hemoglobina desoxigenada — hemoglobinato desoxigenada
$HbO_2H^+ \rightleftarrows HbO_2 + H^+$
hemoglobina oxigenada — hemoglobinato oxigenado
$PrH^+ \rightleftarrows Pr + H^+$
proteínas — proteinatos
Las sustancias de la izquierda de cada equilibrio químico son los ácidos débiles, reservas ácidas o simplemente los ácidos que componen cada buffer. A la derecha de la reacción hallamos las sales o bases conjugadas fuerte de cada ácido o simplemente las reservas básicas.
Entre los ácidos de los buffers podemos hallar dos tipos de ácidos: los ácidos fijos y los ácidos volátiles. Un ácido es volátil cuando puede pasar de estado de soluto disuelto en la solución a estado gaseoso. El H_2CO_3 se dice que es un ácido volátil, porque está en equilibrio químico con el CO_2, reacción catalizada por la enzima anhidrasa carbónica.
$CO_2 + H_2O \rightleftarrows H_2CO_3$
Esta característica del ácido carbónico de poder disminuir su concentración por poder transformarse en dióxido de carbono o aumentar la combinación entre el dióxido de carbono con agua, le da al buffer el nombre de buffer abierto. Esta característica es importante para este buffer ya que le permite modificar la cantidad de ácido y base que lo componen.
Los otros ácidos: $H_2PO_4^-$, HbH^+, HbO_2H^+, PrH^+, se denominan ácidos fijos. A todos ellos los agruparemos bajo la expresión HBuf. Dstos ácidos no tienen la posibilidad de transformarse en especies volátiles y si bien pueden cambiar las concentraciones absolutas de ácidos y bases no pueden cambiar el número de moles totales de ambos, por ello se dice que estos son buffers cerrados.

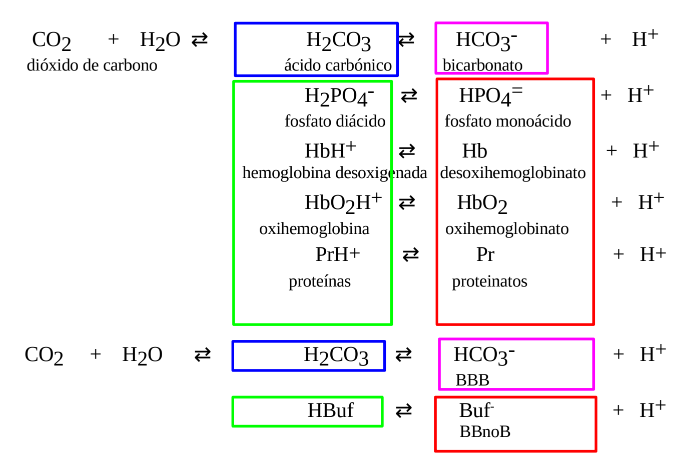


Figura 6.7. En azul ácido carbónico o ácido volátil, en rosa bicarbonato o base buffer bicarbonato, en rojo bases buffer no bicarbonato, en verde ácidos fijos.

Todas las especies químicas que pueden captar hidrogenos en las ecuaciones anteriores se denominan bases buffer, reservas básicas o aniones pH dependientes. Estos aniones se pueden dividir en dos grupos : La base buffer bicarbonato: HCO_3^- a la que representaremos con las siglas BBB correspondientes a las primeras letras de las palabras: Base Buffer Bicarbonato o bien $BBHCO_3^-$. Las especies: $HPO_4^=$, Hb, HbO_2, Pr, se denominan bases buffer no bicarbonato: BBnoB o Buf^- o $BBnoHCO_3^-$.

En la Figura 6.7 se observan los equilibrios planteados anteriormente y las definiciones y simplificaciones explicadas en los párrafos anteriores

La suma de las BBB y las BBnoB constituye lo que se denominan las bases buffer reales o totales:

$$BBR = BBB + BBnoB$$

ecuación 6.44

Definimos una variable: exceso de base (EB) que se calcula mediante la resta entre la base buffer real y la base buffer normal (BBN)

$$EB = BBR + BBN$$

ecuación 6.45

Se define como base buffer normal a la cantidad de bases buffer de un individuo cuando el pH es 7,4, la pCO_2 es 40 mm de Hg y la temperatura 37 °C.

Resumiendo, para estudiar el estado ácido base de un paciente utilizaremos los siguientes equilibrios y fórmulas:

CO_2 + H_2O H_2CO_3 ⇄ HCO_3^- + H^+
$H_2PO_4^-$ ⇄ $HPO_4^=$ + H^+
HbH^+ ⇄ Hb + H^+

$HbO_2H^+ \rightleftarrows HbO_2 + H^+$
$PrH^+ \rightleftarrows Pr + H^+$

cuyos significados explicamos y que de una manera simplificada podemos escribir de la siguiente forma:

$CO_2 + H_2O \rightleftarrows H_2CO_3 \rightleftarrows HCO_3^- + H^+$
$HBuf \rightleftarrows Buf^- + H^+$

En función de las definiciones establecidas renombramos algunas de ellas como
BBB = $[HCO_3^-]$
BBnoB = $HPO_4^=$ + Hb + HbO_2 + Pr
y definimos BBR y EB como

BBR = BBB + BBnoB
EB = BBR - BBN

Dado que todos los buffers se hallan en el mismo compartimiento el pH es el mismo, por ende podemos utilizar cualquiera de ellos para calcular el pH. Por simplicidad en la forma de medición se elige el buffer ácido carbónico bicarbonado, quedando la ecuación de Henderson y Hasselbach como

$$pH = pKa + \log \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

Podemos incorporar la ley de Henry que establece que la concentración de una sustancia gaseosa en solución es directamente proporcional a la presión parcial de dicha sustancia gaseosa, ley que se puede expresar matemáticamente como

$$[\,] = \alpha * presión\ parcial$$

aplicada al CO_2 y el ácido carbónico la ley de Henry resulta

$$[H_2CO_3] = \alpha * pCO_2$$

reemplazando el ácido carbónico en la ecuación de Henderson y Hasselbach resulta

$$pH = pKa + \log \frac{[HCO_3^-]}{\alpha * pCO_2}$$

αCO_2= 0,03 meq/l.mm de Hg
de esta manera es que se reemplaza $[H_2CO_3]$ obteniéndose la ecuación

$$pH = pKa + \log \frac{[HCO_3^-]}{0{,}03 * pCO_2}$$

Cuando se utilice la ecuación, dadas las unidades de coeficiente de solubilidad (α), cuando se utilice la ecuación, la concentración de bicarbonato debe utilizarse en meq/L y la presión de dióxido de carbono en mm de Hg.
Ejemplo: calcular el pH sanguíneo sabiendo que la $[HCO_3^-]$ = 24 meq/L y la pCO_2 = 40 mm de Hg. pKa= 6,1.
Reemplazamos los valores del problema y omitimos las unidades para simplicidad.

$$pH = 6.1 + \log \frac{24}{0{,}03 * 40} = 7{,}40$$

Ubicación de los buffer fisiológicos:
El buffer ácido carbónico/bicarbonato tiene ubicación tanto en plasma como en el espacio intracelular, el Hb y Hb oxigenada es solo de ubicación intracelular (glóbulo rojo exclusivamente). El buffer de los fosfatos es de ubicación predominantemente intracelular aunque existe en el espacio extracelular. El buffer de las proteínas tiene ambas ubicaciones.

Eficacia de los buffer fisiológicos: Tengamos en cuenta que cada caso depende de diferentes factores.
En el buffer bicarbonato tiene pKa=6,1; si bien el pKa es diferente al valor del pH que se desea regular, que en nuestro caso es 7,4, es eficaz por ser un buffer abierto.
El buffer de los fosfatos: es eficaz por tener un pKa próximo al pH a regular, a pesar de su baja concentración absoluta.
El buffer de las proteínas tiene un pKa muy próximo al pH a regular, dado que en las proteínas el comportamiento de buffer lo da el aminoácido histidina, cuyo pKa es muy próximo al fisiológico.
Los buffers dependientes de la Hb, son eficaces por poder cambiar su pKa de acuerdo al pH del medio, figura 1. El ácido del buffer hemoglobina oxigenada (HbO_2H^+) es más fuerte que el de la Hb desoxigenada (HbH^+), por lo tanto esta última tiene una base conjugada más fuerte. Cuando la Hb oxigenada llega a los tejido cede sus oxígenos y se transforma en Hb, que es una base conjugada mas fuerte, captará los protones generados por la disociación del ácido carbónico, abundante en esta región por provenir de los tejidos, donde hay elevada presión de dióxido de carbono. Cuando la HbH^+ llega al pulmón donde la presión parcial de oxígeno es elevada, se transforma en $HbO2H^+$. Este último es un ácido más fuerte y cede el hidrogenión. El hidrogenión se combina con el bicarbonato, para la formación de ácido carbónico, que se deshidrata, dando dióxido de carbono, que difunde hacia el alvéolo donde la presión de dióxido de carbono es menor.

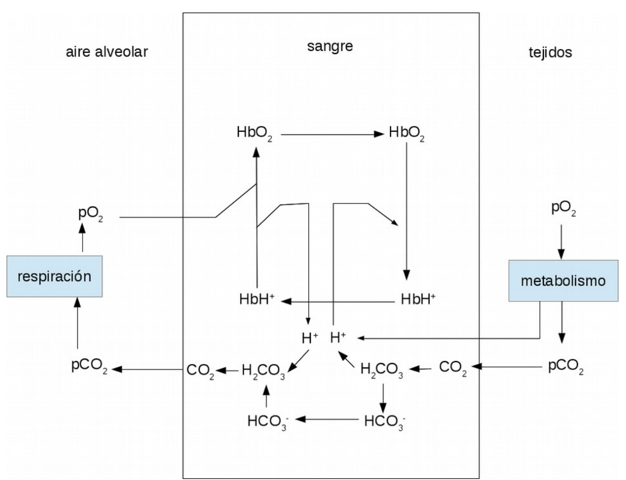


Figura 6.8: transporte de oxígeno y regulación del pH

Estado ácido base ante diferentes desequilibrios

Ejemplo 1: Ingresa al organismo un ácido, ya sea por ingesta o por producción a través de rutas metabólicas. Un ejemplo clásico de ingesta de ácido podría ser la bebida de gaseosas acidificadas con ácidos fijos, como bebidas cola de marca reconocida o bien jugos en polvo. También sería un ejemplo la ingesta de alimentos preparados con agregado de vinagre o fermentados con producción de ácidos como podría ser el yogurt. Entre los procesos que producen ácidos por vías metabólicas el caso más conocido es el metabolismo muscular anaeróbico de la glucosa cuyo producto final es el ácido láctico, que se produce en casos de ejercicios de alta potencia. Otro caso es la cetogénesis cuyos productos finales son los ácidos acetoacéticos y ß-OH-butírico.

Para el análisis de los equilibrios utilizaremos el siguiente código: la perturbación primaria la representaremos con una flecha roja ascendente o descendente (↓ , ↑), el desplazamiento de equilibrio con una flecha negra hacia la derecha o izquierda según corresponda (←,→) y la modificación de los compuestos del equilibrio como consecuencia de dicho desplazamiento lo marcaremos con una flecha azul ascendente o descendente, según la concentración aumento o disminuya (↑ , ↓)

Cuando ingresa un ácido se produce un aumento de la concentración de protones como consecuencia de la disociación del ácido recién ingresado (↑), lo cual produce desplazamiento de los equilibrios de disociación del ácido carbónico y de los ácidos fijos hacia la izquierda, que trae como consecuencia una disminución de las BBB y BBnoB, las que al captar los protones se transforman en ácidos, produciendo aumento de ácido carbónico y ácidos fijos.

$CO_2 + H_2O \quad \leftarrow \quad H_2CO_3$ ↑ $\quad \leftarrow \quad HCO_3^-$ ↓ $+ \; H^+$ ↑

HBuf ↑ $\quad \leftarrow \quad Buf^-$ ↓ $+ \; H^+$ ↑

El aumento del ácido carbónico, llevará a que el equilibrio se desplace hacia la izquierda, transformado ácido carbónico en dióxido de carbono y agua; el dióxido de carbono permanece constante debido al intercambio de gases a nivel alveolar.

Observando los equilibrios se puede deducir que las variables relacionadas con el estado ácido

base quedarán de la siguiente manera:

BBB ↓
BBnoB ↓
BBR ↓ = BBB + BBnoB
EB = BBR - BBN = **resultado negativo**
pH ↓
ácidos volátiles ↑
ácidos fijos ↑

Al quedar con BBR disminuidas, que conduce a un exceso de base negativo, con pH disminuido y aumento de las reservas ácidas volátiles y no volátiles, se dice que se trata de una ACIDOSIS, cuya causa no es de origen respiratorio, por lo tanto se dice que se trata de una **acidosis metabólica**.

Ejemplo 2: Si se tratara de un paciente con alguna dificultad respiratoria, la cual causa retención de dióxido de carbono, estaríamos en presencia de aumento del dióxido de carbono que desplazaría el equilibrio de hidratación del mismo hacia la derecha, aumentando la concentración de ácido carbónico. Este aumento produce un desplazamiento del equilibrio de disociación de dicho ácido hacia la derecha, que como consecuencia aumenta las concentraciones de bicarbonato y protones. Por el principio de isohídria, los protones participan en ambos equilibrios, lo que determinará que el segundo equilibrio, al haber aumento de los protones, se desplace hacia la izquierda, consumiendo las BBnoB, y aumente los ácidos fijos.

CO_2 ↑ + H_2O → H_2CO_3 ↑ → HCO_3^- ↑ + H^+ ↑

HBuf ↑ ← Buf^- ↓ + H^+ ↑

Observando los equilibrios se puede deducir que las variables relacionadas con el estado ácido base quedarán de la siguiente manera:

BBB ↑
BBnoB ↓
BBR = BBB ↑ + BBnoB ↓ = **aproximadamente constantes**
EB = BBR - BBN = **aproximadamente igual a cero**
pH ↓

En este caso se trata de una **acidosis respiratoria.** Asignamos el nombre de acidosis debido a un aumento de las reservas ácidas y la tendencia a bajar del pH. Como el origen del desequilibrio fue la modificación de la presión de dióxido de carbono, la causa fue respiratoria.

Se denomina acidosis cuando en el organismo queda un exceso de ácidos: carbónico y HBuf, situación en la cual generalmente hay EB negativo y pH disminuido. Cuando esta situación se originó a partir de alguna perturbación que no involucra al dióxido de carbono se dice que es metabólica, en caso de que sea la causa el dióxido de carbono se dice que es respiratoria.

Alcalosis: es cuando la situación esta acompañada de aumento de las bases buffer y disminución de ácidos, generalmente acompañada de pH aumentado y EB positivo. De igual manera que en las acidosis, las alcalosis pueden ser respiratorias o metabólicas.

Concentración relativa de las reservas ácidos y básicas de una buffer: Para conocer la concentración relativa de un buffer, se debe conocer el pH además del pKa. Por ejemplo si nos interesara dicho valor para el buffer de los fosfatos en plasma, donde el pH es 7,4 y el pKa= 7, tendríamos:

$$pH = pKa + \log \frac{[HPO_4^{=}]}{[H_2PO_4^{-}]}$$

$$7.4 = 7.0 + \log \frac{[HPO_4^{=}]}{[H_2PO_4^{-}]}$$

Despejando obtenemos

$$\frac{[HPO_4^{=}]}{[H_2PO_4^{-}]} = 2.5$$

Lo que indica que en plasma el buffer de fosfatos tiene 2,5 veces mas de reserva básica que ácida, siendo por esto mas eficiente ante el agregado de ácidos.
Es conocido que los fosfatos, por ser solutos de bajo peso molecular, filtran libremente a nivel de glomérulo renal, encontrándose en orina.
Si quisiéramos calcular su concentración relativa en orina donde el pKa sigue valiendo 7 pero el pH puede tomar diferentes valores dependiendo de la dieta y el estado ácido base del paciente. Supongamos que el pH de la orina es 6, el cálculo se realiza de la misma manera

$$6 = 7.0 + \log \frac{[HPO_4^{=}]}{[H_2PO_4^{-}]}$$

Despejando obtenemos

$$\frac{[HPO_4^{=}]}{[H_2PO_4^{-}]} = 0,1$$

En este caso vemos que la concentración relativa es 0,1, esto significa que existe 10 veces menos reserva básica que ácida.
Recuperación renal de bases buffer: en los casos de acidosis, cuando ha entrado al organismo un ácido y las bases buffer se han visto disminuidas, el riñón tiene tres mecanismos mediante los cuales puede recuperar bases buffer bicarbonato y deshacerse de protones, excretando ácidos.

Recuperación de bicarbonato: en la Figura 6.1, se representa la luz del túbulo contorneado proximal, una célula del mismo y el intersticio. En la luz del túbulo se encuentra bicarbonato de sodio, ya que el mismo es de bajo peso molecular y filtra libremente en el glomérulo renal. Es importante destacar que también existen otros solutos que no se representan en el esquema. Si se está en un estado de acidosis, este bicarbonato debe ser recuperado, ya que se trata de una base buffer. La célula produce a partir del metabolismo dióxido de carbono, que se hidrata, reacción catalizada por la anhidrasa carbónica, formado ácido carbónico. El ácido carbónico se disocia dando un protón y bicarbonato, el protón se contratransporta con el Na^+ que se encuentra en la luz, que pasa a favor de gradiente, ya que el interior de la célula es negativa y la concentración de sodio intracelular es menor que en la luz. Luego este sodio es bombeado hacia el intersticio, acompañado por el bicarbonato. De esta manera se reabsorbió el bicarbonato de sodio que había filtrado. En la luz el protón que fue bombeado, se une al bicarbonato (que es anfolito y se puede comportar como base) dando ácido carbónico, el cual se deshidrata dando dióxido de carbono que puede difundir hacia el interior de la célula.

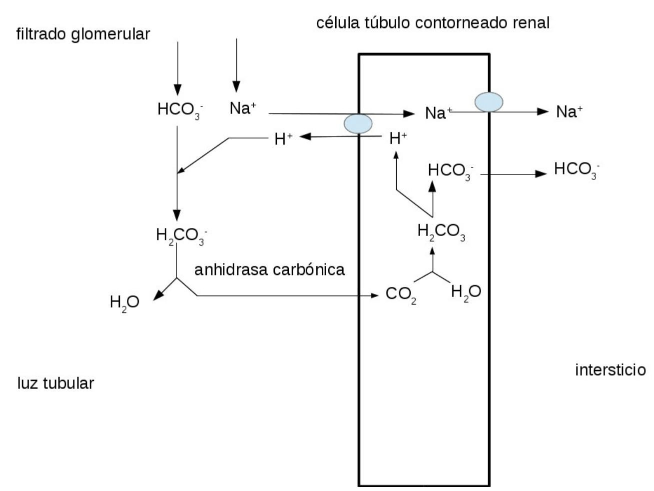


Figura 6.9: Reabsorción renal de bicarbonato

Acidificación urinaria por fosfato diácido: En la Figura 6.10 se representan los mismo compartimientos que en el caso anterior. En la luz del túbulo, luego de filtrar libremente en el glomérulo, se encuentra predominantemente fosfato monoácido de sodio (la relación sal/ácido de este buffer en plasma es 2,5). Las células tubulares produce a partir del metabolismo, dióxido de carbono, que se hidrata dando ácido carbónico en la reacción catalizada por la anhidrasa carbónica. El ácido carbónico se disocia dando un protón y bicarbonato. El protón se contratransporta con uno de los Na^+ que se encuentra en la luz, que pasa a favor de gradiente, ya que el interior de la célula es negativa y la concentración de sodio intracelular es menor que en la luz. El sodio es bombeado hacia el intersticio, acompañado por el bicarbonato, de esta manera se reabsorbe bicarbonato, que contribuirá a elevar las BBR, en estado de acidosis. En la luz el protón que fue bombeado, se une al fosfato monoácido (que es un anfolito y se puede comportar como base) dando fosfato diácido, el cual se une al Na^+ dando fosfato diácido de sodio, que es la forma ácida,no pudiendo reabsorberse, pero se excretará por orina, llevándose los protones que están en exceso durante un

estado de acidosis.

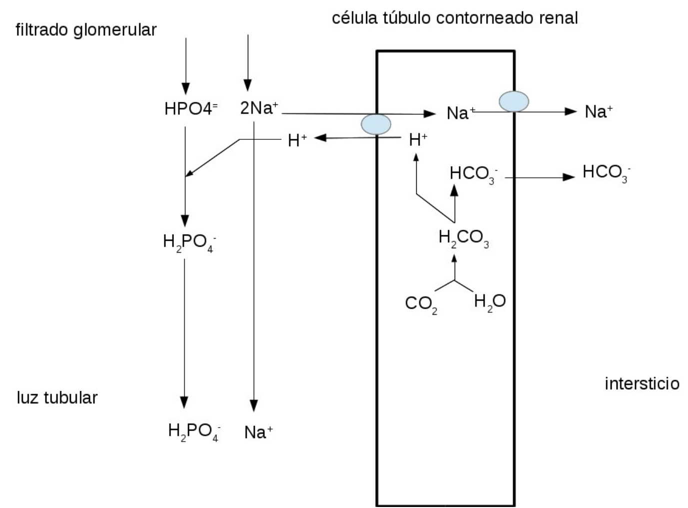


Figura 6.10. Excreción de protones

Acidificación urinaria por amonio: En la Figura 6.11 se representan los mismo compartimientos que en el anterior. En la luz del túbulo aparece cloruro de sodio, ya que el mismo es de bajo peso molecular y filtra libremente en el glomérulo renal. Las célula tubulares producen a partir del metabolismo dióxido de carbono, este se hidrata catalizada por la anhidrasa carbónica, formado ácido carbónico. El ácido carbónico se disocia dando un protón y bicarbonato, el protón se contratransporta con uno de los Na^+ que se encuentra en la luz, que pasa a favor de gradiente, ya que el interior de la célula es negativa y la concentración de sodio intracelular es menor que en la luz. Luego este sodio es bombeado hacia el intersticio, acompañado por el bicarbonato, de esta manera se reabsorbió bicarbonato, que si bien no había filtrado, contribuirá a elevar las BBR, en estado de acidosis. En la luz el protón que fue bombeado, se une al amoníaco, que se formó a partir de la glutamina en la célula tubular, este amoníaco al captar el protón genera NH_4^+ , que es la forma ácida y con carga, lo que impedirá su reabsorción, por ende se excretará por orina, llevándose los protones que están en exceso durante un estado de acidosis.

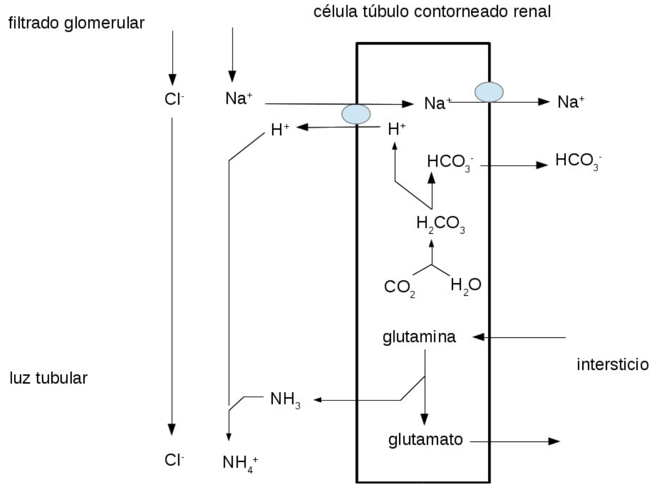


Figura 6.11: Excreción de amonio

6.15.1 Efecto del pH sobre la solubilidad de sustancias

Como desarrollamos anteriormente el pKa de una sustancia es el valor del pH al cual una sustancia ácida se halla disociada en un 50%. Por ejemplo para el ácido acético, cuyo pKa = 4,75, si el pH = 4,75, el 50% de las moléculas estarán como AcH y el 50% como Ac^-.

El ácido acético participa del equilibrio

$AcH \rightleftarrows Ac^- + H^+$

Si el pH es menor que el pKa, podemos interpretarlo también como un aumento de protones, por lo que podemos pensar que el equilibrio se desplazará hacia la izquierda aumentando la concentración de AcH por sobre la de Ac^-. Contrariamente a un pH > 4.75, lo interpretamos como una disminución de la concentración de protones, que desplaza el equilibrio hacia la derecha aumentando la concentración de Ac^- por sobre la de HAc.

Para sustancias con más de un grupo ácido es un poco más complejo. Supongamos la molécula de glicina. Esta molécula tiene dos grupos ácidos: el grupo carboxilo (-COOH) que puede disociarse dando un carboxilato ionizado ($-COO^-$) y el grupo amino ($-NH_3^+$) que puede disociarse cediendo un protón y generar un grupo amino disociado, pero no ionizado ($-NH_2$). Como ya hemos explicado cada grupo ácido se halla mayoritariamente disociado si el pH>pKa de dicho ácido. Para el caso de la glicina los valores de pKa son: 2,31 (del grupo carboxilo) y 9,29 (del grupo amino). En la Figura 6.12 vemos los equilibrios de disociación de la glicina. A pH inferior a 2.31 predominará la forma catiónica de la izquierda de la figura. A pH > 2.31 pero inferiror a 9.29 predominará la forma que contiene disociado el carboxilo pero sin disociar el amino. Por último a pH mayor a 9.29 predominará la forma aniónica, es decir la forma de la derecha de la figura. Si nuestra pregunta es que fórma predomina a pH= 7 solo tenemos que ver que relación mantiene el pH en cuestión con los pKa de la molécula. Como pH = 7 es superior a 2,31 pero inferior a 9,29, la forma que predominará será estructrua del centro con carga positiva y negativa.

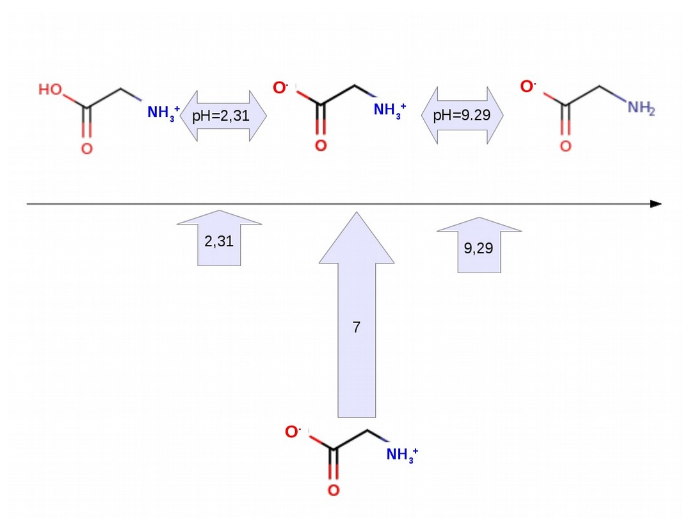


Figura 6.12. Equilibrio de disociación de la glicina

6.15.2 Variación del comportamiento hidrofílico-hidrofóbico con el pH

La molécula de agua esta formada por dos hidrógenos unidos a oxígeno. Por la geometría de la molécula la polaridad de los enlaces entre el H y el O determina que la molécula sea polar y por lo tanto decimos que es un dipolo permanente. Es decir que mantiene una densidad de carga positiva y negativa sobre diferentes partes de la molécula (Figura 6.13). Por esta razón si analizamos la molécula de glicina esta interactuará con el agua con estructuras diferentes dependiendo del pH.



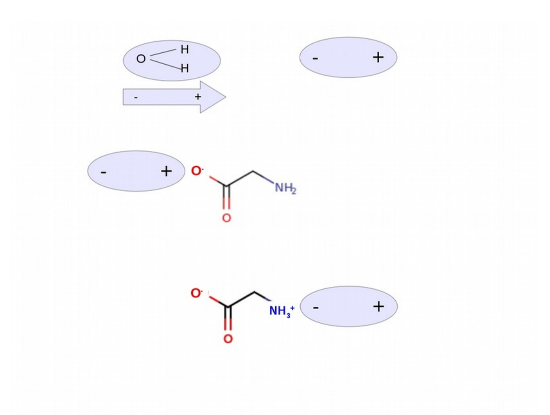


Figura 6.13. Interacción de la molécula de agua con estructuras cargadas de una molécula.

El grupo carboxilo interacturá más con el extremo positivo del dipolo del agua cuando esté con carga negativa asi como el amino con carga positiva lo hará mejor con el extremo negativo del dipolo del agua.

Si una molécula interactua mejor con el agua, tendrá mayor solubilidad en ella.
Si analizamos nuevamente la molécula de glicina y nos preguntamos a que pH interacturá mejor con el agua, surge que lo hará a un pH que esta comprendido entre 2.31 y 9.29, ya que en ese rango de pH tendrá carga negativa en el grupo carboxilo y positiva en el grupo amino, Figura 6.14.

Figura 6.14. Interacciones ión dipolo en una molécula según su ionización a diferentes valores de pH.

Este cambio en la afinidad con el agua influirá en diversas propiedades, entre ellas el pasaje a través de las membranas.
En general si una molécula se mueve por difusión simple lo hace más facilmente cuanto menor es su peso molecular y cuanto más hidrofóbica es la misma. Para una dada molécula hemos visto que el carácter hidrofílico aumenta al ganar carga, cosa que ocurre al disociarse un grupo carboxilo. Contrariamente una molécula pierde carga y por ende carácter hidrofílico cuando se disocia un grupo amino.
Si una molécula gana carga, ganará carácter hidrofílico y por ende disminuirá su posiblidad de paso por una membrana por difusión simple. Contrariamente al perder carga, su carácter hidrofóbico aumenta y por ende aumenta su posibilidad de difusión. Es de capital importancia conocer el comportamiento ácido base de las moléculas y fundamentalemente los fármacos, para poder interpretar su absorción, especialmente a lo largo del aparato digestivo donde los cambios de pH son importantes al pasar de un compartimiento a otro.
Analicemos el caso de la aspirina que tiene un grupo carboxilo con pKa= 3,4. Nos podemos preguntar como será la absorción de la aspirina a nivel del estómago, donde el pH puede llegar a valores cercanos a 2 y en el intestino donde son más cercanos a 7. La Figura 6.15 muestra las posibles estructuras de la aspirina a pH<3.4 y mayor a éste. Como se desprende de la figura a pH < 3.4, por ejemplo a pH=6 predominará la forma disociada e ionizada que podrá interactuar más con el agua y a pH<3.4 predominará la no disociada, menos hidrofílica.

Figura 6.15. Ionización e interacción con agua de la aspirina en función del pH.

Se desprende de la figura que en el estómago con pH=2, por ejemplo, predominará la forma no

disociada, más hidrofóbica y habría una mejor absorción por difusión simple que en el duodeno donde el pH es cercano a 7, donde predominará la forma disociada de la aspirina con mayor solubilidad en agua. Por supuesto que el razonamiento realizado no siempre se puede extrapolar linealmente ya que si bien en el intestino la solubilidad en agua es mayor y habría menor absorción por difusión simple, esta disminución podría verse contrarrestada por la presencia de especializacione de la mucosa que favorezcan la absorción como son la vellosidades y microvellosidades intestinales.

Reglas generales:

1- Una sustancia que tenga un grupo carboxilo tendrá pKa cercano a 3.

2- Una sustancia que tenga un grupo amino tendrá pKa cercano a 9

3- Las sustancias con grupo carboxilo son más solubles en agua a pH>3 (por estar predominantemente disociada e ionizada) y por ende se absorben mejor por difusión simple a pH<3

4- Las sustancias con grupo amino son más soluble en agua a pH<9 (por estar predominantemente no disociada e ionizada) y por ende se absorberán mejor por difusión simple si el pH>9.

6.16. Práctica

132) ¿Hacia dónde se desplaza la reacción siguiente al aumentar la concentración de NADH y qué ocurrirá con la concentración de lactato?

lactato + NAD^+ $\rightleftarrows$ piruvato + NADH + H^+

133) ¿Hacia dónde se desplaza la reacción siguiente al disminuir el pH?

lactato + NAD^+ $\rightleftarrows$ piruvato + NADH + H^+

¿Qué ocurrirá con la concentracion de NADH?

134) Dada la siguiente reacción:

G-3-P + NAD^+ + P $\rightleftarrows$ 1,3-diPG + NADH + H^+

¿Hacia dónde se desplaza al aumentar el pH y qué ocurre con [NADH]?

135) Dada la siguiente reacción:

G-3-P + NAD^+ + P $\rightleftarrows$ 1,3-diPG + NADH + H^+

¿Hacia dónde se desplaza al aumentar la concentración de NAD^+ y qué ocurre con [1,3diPG]?

136) Dada la siguiente reacción:

ATP + 3-PG $\rightleftarrows$ ADP + 1,3-diPG

¿Hacia dónde se desplaza la reacción al aumentar la concentración de ATP y qué ocurre con [1,3-diPG]?

137) Dada la siguiente reacción:

ATP + 3-PG $\rightleftarrows$ ADP + 1,3-diPG

¿Hacia dónde se desplaza la reacción al disminuir la concentración de ADP y qué ocurre con [3-PG]?

138) Se disuelven 3 g de hidróxido de sodio en 500 ml de solución. Calcular el pH de la solución.

139) Calcular el pH de una solución 0,0017 N de HCl.

140) Se dispone de 300 ml de HCl 0,00013 N. Calcular el pH de esta solución

141) Calcular el pH de 169 ml de una solución 0,038 M de H_2SO_4.

---

132. izquierda, aumenta.
133. izquierda, disminuye
134. derecha, aumenta.
135. derecha, aumenta.
136. derecha, aumenta.
137. derecha, disminuye.
138. 13,18
139. 2,77
140. 3,89
141. 1,12

[142]) Calcular el pH de 59 ml de una solución 0,0018 N de HNO_3.
[143]) Calcular el pH de una solución 0,013 g% de HCl (PM 36,5).
[144]) Se disuelven 0,365 g de HCl (PM 36,5) en 2445 ml de solución :
a- Calcular el pH de la solución
b- Indicar si el pH aumentará o disminuirá al agregar agua a la solución anterior.
c- Calcular el pOH de 100 ml de la solución anterior.
[145]) Calcular el pH de una solución 0,013 N de HCl.
[146]) En 250 ml de solución se disuelven 72 g de H_2SO_4. A esta solución se le agrega agua hasta 5400 ml. Calcular el pH de esta última solución.
[147]) Se disuelven 0,0365 gramos de HCl (PM 36,5) en 345 ml de solución :
a- Calcular el pH de la solución
b- Calcular el pH de 100 ml de la solución anterior.
[148]) Se disuelven 0,014 moles de HCl (PM 36,5) en 1345 ml de solución:
a- Calcular el pH de la solución.
b- Indicar si el medio es ácido o básico.
c- Calcular el pH de 100 ml de la solución anterior.
[149]) En 3453 ml de solución se disuelven 3,7 g de H_2SO_4. De esta solución se toman 540 ml. Calcular el pH de esta última solución.
[150]) Se disuelven 0,365 gramos de HCl (PM 36,5) en 500 ml de solución
a- Calcular el pH de la solución
b- Calcular el pH después de agregarle a la solución 500 ml de agua.
[151]) Calcular el pH de una solución en la que se han disuelto 40 g de hidróxido de sodio en 10 litros de solución.
[152]) Se disuelven 0,5 moles de HCl en 10 litros de agua:
a- Dar el nombre del solvente de la solución.
b- Calcular la concentración de la solución expresada en M.
c- Indicar qué tipo de sistema es el HCl disuelto en agua.
d- Calcular el pH de la solución.
[153]) Se disuelven 0,5 moles de ácido sulfúrico en 7000 ml de agua:
a- Calcular el peso molecular del ácido sulfúrico.
b- Calcular la normalidad de la solución.
c- Calcular el pH de la solución
d- Indicar número de fases y componentes de la solución del ácido.
[154]) Se disuelven 0,5 moles de HCl en 1 litro de agua:
a- Dar el nombre del soluto de la solución.
b- Calcular la concentración de la solución expresada en % P/V.
c- Indicar qué tipo de sistema es el HCl disuelto en agua.
d- Calcular el pH de la solución.

---

142. 2,74
143. 2,45
144. a- 2,39. b- aumentará. c- 11,61
145. 1,89
146. 0,56
147. a- 2,54. b- 2,54
148. a- 1,98. b- ácido. c- 1,98
149. 1,66
150. a- 1,70. b- 2
151. 13
152. a- agua. b- 0,05 M. c- homogéneo. d- 1,30
153. a- 98. b- 0,143. c- 0,85. d- una fase, dos componentes
154. a- HCl. b- 1,825 % P/V. c- homogéneo. d- 0,30

[155]) Se disuelven 3 g de NaOH (peso molecular 40) en 100 ml de agua. Calcular el pH de la solución.
[156]) Se dispone de una solución 0,015 M de HCl (PM 36,5) que contiene 2,5 g de este ácido:
a- ¿Qué volumen tiene la solución?
b- Calcular su pH.
[157]) Se disuelven 7 g de ácido clorhídrico formándose una solución de 7345 ml. De esta solución se toman 540 ml:
a- Calcular el pH de esta última solución.
b- ¿Cuál es la concentración de oxhidrilos de la solución madre?
[158]) Hallar el pH de una solución de ácido clorhídrico 0,01 M
[159]) Calcular el pH de una solución de ácido clorhídrico que contiene 3 gramos en 100 ml de solución.
[160]) Calcular el pH de una solución de ácido nítrico que posee 0,4 eq. g por litro de solución.
[161]) Calcular el pH de una solución de ácido nítrico 0,1 M.
[162]) Calcular la concentración de protones y la molaridad de una solución acuosa de ácido clorhídrico de pH 2,8.
[163]) Calcular la $[OH^-]$ de una solución de hidróxido de potasio 0,01 M.
[164]) Calcular el pOH de una solución 0,2 N de hidróxido de calcio.
[165]) Indicar si el pH de las siguientes soluciones será neutro, ácido o básico
a- HCl 0,01 M
b- HNO_2 0,03 M
c- KCl 0.2 g/L
d- H_3PO_4 0,01 N
e- $NaNO_2$ 1 %P/V
f- KNO3 0,2 g/L
g- ácido piroglutámico 0,1 g/l
[166]) Indicar si el pH de las siguientes soluciones será neutro, ácido o básico
a- HCl 1 M
b- HNO_2 0,01 M
c- H_3PO_4 0,01 N
d- ácido piroglutámico 0,1 g/l
[167]) Indicar si las siguientes sustancias son ácidos mono o polipróticos
a- HCl
b- HNO3
c- H4P2O7
d- ácido sulfhídrico
e- ácido sulfuroso
[168]) Calcular el pH de una solución de ácido carbónico 0,1 M. Ka1 = $4,46*10^{-7}$, Ka2= $4,78*10^{-11}$
[169]) Calcular el pH de una solución de ácido aspártico 0,01 M, pKa1= 4, pKa2= 5, pKa3= 9

155. 13,88
156. a- 4566 ml. b- 1,82
157. a- 1,58 b- 3,82x10-13 eq/litro.
158. 2
159. 0,085
160. 0,4
161. 1
162. 1,58x10-3 eq/l. 1,58x10-3 M.
163. 0,01 eq/l
164. 0,70
165. a-ácido, b-básico, c-neutro, d-ácido, e-básico
166. a-ácido, b-básico, c-ácido, d-ácido
167. a- monoprótico, b- monoprótico, c- poliprótico, d-poliprótico, e-poliprótico
168. 3,68
169. 3

[170]) Calcular el pH de una solución 0,01 M de HF y 0,02 M de NaF. Ka: $7*10^{-4}$
[171]) Calcular el pH de una solución que en 200 ml contiene 0,2 moles de ácido acético y 0,08 moles de acetato de sodio. pKa = 4,7

170. 3,45
171. 4,3

7. ESTRUCTURA ATÓMICA



El átomo es la menor porción de la materia que puede participar en una reacción química. En un modelo sencillo, el átomo está formado por tres tipos de partículas subatómicas: neutrones (nº), protones (p+) y electrones (e^-).

Existen diferentes modelos que explican la estructura de los átomos; estudiaremos superficialmente el modelo de Rutherford. Este modelo consiste en un átomo compuesto por un núcleo y órbitas o niveles de energía.

Las órbitas se numeran desde el núcleo hacia afuera: 1, 2, 3, etc o bien con las letras K, L, M, N, etc (Figura 7.1).

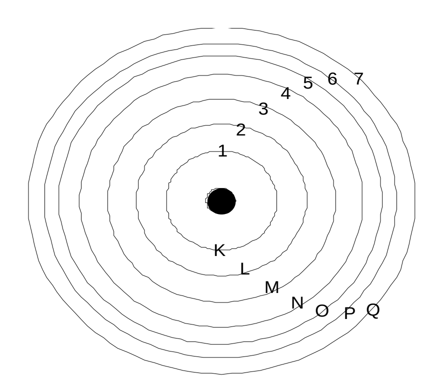


Figura 7.1. Modelo atómico indicando sus niveles energéticos.

En el núcleo del átomo se encuentran dos partículas subatómicas de importancia por su masa y carga: los neutrones: nº (sin carga) y los protones: p^+ (con carga positiva), ambas con masa similar (aproximadamente 1 unidad de masa atómica: uma). En las órbitas se encuentran los electrones: e^- (con carga negativa). Los electrones son 1800 veces mas livianos que los neutrones y protones.

Un átomo tiene igual cantidad de protones que de electrones. Cuando un átomo tiene más electrones que protones se dice que es un anión, tendrá carga negativa y pertenecerá al grupo de los iones. Contrariamente si un átomo tiene más protones que electrones, se dice que es un catión, tendrá carga positiva y también pertenece al grupo de los iones.

El átomo se puede hallar básicamente en dos estados: fundamental y excitado.

Estado fundamental

El estado fundamental es el: estado en el cual el átomo tiene todos los electrones en su menor estado de energía.

Estado excitado

Un átomo está en estado excitado cuando al menos algún electrón se encuentra en estado de mayor energía. Al recibir energía un electrón se excita, aumentando su contenido energético y alejándose del núcleo, hacia niveles más alejados del K. Cuando un átomo se desexcita, el electrón regresa a niveles energéticos más cercanos al núcleo y libera energía. La energía liberada será mayor cuanto más diferencia haya entre los niveles energéticos de salida y llegada del electrón (Figura 7.2)

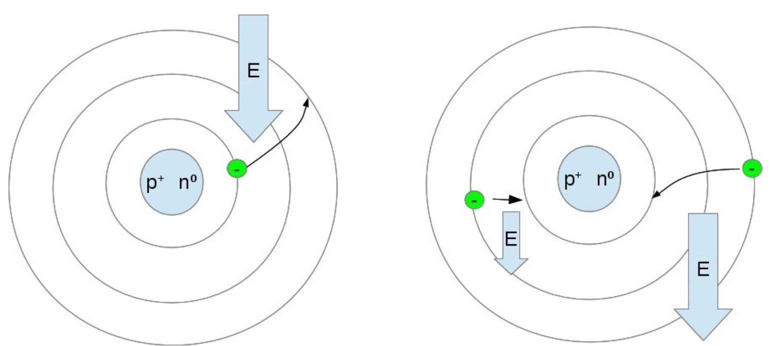


Figura 7.2. A la izquierda, proceso de excitación de un átomo. A la derecha: proceso de desexcitación. A mayor salto del electrón mayor la energía liberada. El tamaño de la flecha hace referencia a la magnitud de la energía liberada o absorbida.

En un átomo en estado fundamental o excitado, la cantidad de electrones es igual a la de protones, determinando que el átomo en este estado es neutro.
Todo átomo se reconoce básicamente por dos número, el número atómico y el número másico

Número atómico

El número atómico se identifica con la letra Z; indica la cantidad de protones o electrones que tiene un átomo neutro, en el caso de átomos ionizados sólo indica la cantidad de protones. El Z se ubica como subíndice adelante o detrás del símbolo del elemento, por ejemplo $_6C$, indica que el Z del carbono es 6.

Número másico

El número másico se identifica con la letra A, e indica el número de neutrones más protones del átomo. El A se ubica como superíndice a la derecha del símbolo del átomo, por ejemplo C^{12}, indica que el átomo tiene entre protones y neutrones un total de 12 partículas. Neutrones y protones se conocen con el nombre genérico de nucleones por hallarse en el núcleo del átomo.

Ejemplos:

El $_{11}Na^{23}$, tiene Z=11, A=23. Tiene 11 protones 11 electrones y 12 neutrones.

En el caso del catión Na^+, Z=11 y A=23 (los números no cambian en un ion) tendrá 11 p^+ y 10 e^- ya que al tener una carga positiva, indica que ha perdido un electrón; esto corresponde a una ionización.

Para el caso de $_{17}Cl^{35}$, Z=17 y A= 35; por lo tanto tiene 17 p^+ y 17 e^-, además de 18 nº.

En el caso del anión cloruro (Cl^-) , Z=17 y A=35, pero en este caso tendrá 17 p^+ y 18 e^-, además de 18 nº. En este caso también estamos en presencia de una ionización, pero en la cual se formó un anión por haber ganado un electrón.

7.1.1 Catión

Estructura química con carga positiva. En el caso de átomos, un catión tiene siempre más protones que electrones. La diferencia entre el número de protones y electrones da la carga del catión y viceversa. Por ejemplo en el catión Ca^{++}, la cantidad de electrones es Z-2.

7.1.2 Anión

Estructura química con carga negativa. En el caso de átomos, un anión siempre tiene más electrones que protones. La diferencia entre los electrones y los protones da la carga del anión y viceversa. Por ejemplo el anión I^-, tiene una carga negativa, por lo tanto el número de electrones es

igual a Z+1.

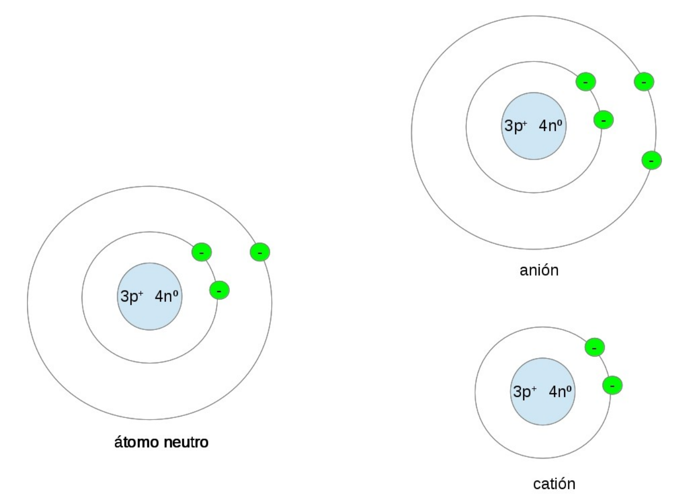


Figura 7.3. Representación de un átomo neutro de Z=3 y A =7. A la derecha arriba: anión, el mismo átomo que ganó un electrón. Debajo a la derecha: catión: el mismo átomo que perdió un electrón

7.2. Relaciones entre átomos

De la comparación de Z y A de dos átomos surgen algunas definiciones

7.2.1 Isótopos

Los isótopos son átomos de igual Z pero diferente A. Por ejemplo $_6C^{12}$ (Z=6, A=12) y $_6C^{14}$ (Z=6 , A=14). Estos dos átomos tienen igual cantidad de protones y electrones pero difieren en el número de neutrones. También se dice que dos isótopos son átomos de igual cantidad de protones pero diferente masa.

7.2.2 Isótonos

Los isótonos son átomos de igual cantidad de neutrones. Por ejemplo $_8O^{15}$, tiene 7 nº y el $_7N^{14}$ tiene 7 neutrones.

7.2.3 Isóbaros

Dos átomos son isóbaros si tienen igual A. Por ejemplo $_7N^{14}$ y el $_6C^{14}$, tienen la misma masa: 14.

7.2.4 Isómeros

Los isómeros son átomos de igual A y Z pero que se diferencian en el estado energético. Habitualmente se representa el átomo con mayor contenido de energía con la letra m delante del número A, que se coloca como superíndice del símbolo.

Por ejemplo es muy común en medicina el uso de un isómero del Tc^{99}, que por tener mayor contenido energético se llama Tc^{99m}. "m" significa metaestable o inestable.

No se debe confundir con el término "isómeros" utilizado para referirse a dos compuestos por el mismo número y tipo de átomos, pero con diferente distribución. Ya veremos este tema más adelante.

7.2.5 Núclido

La palabra núclido o nucleido la utilizamos cuando hacemos referencia al átomo de un elemento en particular sin compararlo con otro. Ejemplos:

El Ca^{45} es un nucleido radioactivo.

Un átomo o nucleído de I al ganar un electrón se transforma en un anión.

Un núclido de oxígeno y nucleido de N son isótonos, por tener igual número de neutrones.

Si dos nucleídos son isómeros, quiere decir que tienen igual Z y A pero difieren en su nivel energético.

7.2.6 Núclidos estables e inestables

Los núclidos estables son átomos de un elemento que permanecen como tal a lo largo del tiempo. En cambio, los núclidos o átomos inestables, también conocidos como átomos o elementos radioactivos son aquellos en que su núcleo sufre cambios en el número de neutrones y protones, transformándose en otros átomos. A este proceso que no se estudia dentro de la química, se lo conoce como desintegración radiactiva y el fenómeno que producen se conoce como radiactividad. La radiactividad y sus efectos son de extrema importancia en las ciencias biomédicas tanto por sus efectos adversos como beneficiosos.

7.3. Distribución electrónica

Los electrones se encuentran fuera del núcleo del átomo, lo que llamamos comúnmente periferia. La periferia está dividida en niveles energéticos, subniveles energéticos y orbitales.
En un átomo existen niveles energéticos numerados de 1 en adelante y se los nombra con la letra n = 1, 2, etc.
Dentro de cada nivel existen subniveles. El número de subniveles dentro de cada nivel es igual al número del nivel energético. Por ejemplo en el nivel 1 hay un subnivel, se llama s, en el nivel dos hay dos subniveles, se llaman s y p, en el nivel 3 hay 3 subniveles y se llaman s, p y d.
Cada subnivel a su vez tiene orbitales, la cantidad de orbitales en los diferentes subniveles es: en el s: 1 orbital, en el p: tres orbitales, en el d: 5 orbitales.
La distribución de los electrones, en niveles, subniveles y orbitales, sigue las siguientes reglas:
1- Regla de mínima energía: cuando un electrón entra a un átomo lo hace en el nivel, subnivel y orbital de menor energía.
2- Principio de exclusión de Pauli: en un orbital no puede haber más de dos electrones y ellos tiene que tener spin opuesto.
3- Regla de máxima multiplicidad: cuando varios electrones entran en un nivel energético, lo hacen ocupando el mayor número de orbitales de igual energía.
Ejemplo de distribución de los electrones siguiendo las tres reglas antes mencionadas:
$_{11}Na^{23}$, tiene 11 electrones. Éstos se ubicarán en el átomo de la siguiente manera. Primero completarán el nivel 1, donde hay un subnivel (s) con un sólo orbital, en un orbital no entrarán más de dos electrones

$_{11}Na^{23}$: $1s^2$

Han quedado dos electrones en el orbital s del nivel 1. Con esto se completó el primer nivel. Los próximos electrones pasarán a ocupar el segundo nivel, dónde hay dos subniveles (el s con un orbital y el p con tres orbitales), donde podrán entrar ocho electrones. Se ocupará primero el

subnivel s por ser de menor energía

$_{11}Na^{23}$: $1s^2\ 2s^2$

los otros seis electrones irán ingresando de manera que ocupan el mayor número de orbitales, como en este caso tenemos seis electrones disponibles se llenará cada orbital p con dos electrones.

$_{11}Na^{23}$: $1s^2\ 2s^2\ 2p^2\ 2p^2\ 2p^2$

De esta manera se completó el nivel dos. Nos queda un electrón, el cual entrará en el nivel 3, subnivel s. El electrón del 3s es un electrón desapareado (no forma par), en cambio los otros son electrones apareados, por encontrarse de a pares en cada orbital.

$_{11}Na^{23}$: $1s^2\ 2s^2\ 2p^2\ 2p^2\ 2p^2\ 3s^1$

En el caso del carbono: $_6C^{12}$, tiene 6 electrones, la distribución es igual hasta el orbital 2s, en los cuales entran 4 electrones. Los dos electrones restantes entrarán en el subnivel p, pero como hay tres orbitales de igual energía (degenerados), se ubicarán uno en cada uno de los orbitales p.

$_6C^{12}$: $1s^2\ 2s^2\ 2p^1\ 2p^1$

En casos de mayor número electrónico suele ser difícil hacer el llenado electrónico. Para lo cual se puede seguir el esquema de la Figura 7.5. En este esquema comenzando desde la flecha oblicua superior y luego de finalizada la misma continuando con la flecha inmediata inferior se puede identificar el nivel, subnivel y orbital a llenar.

Veamos un ejemplo. Supongamos que queremos escribir la configuración electrónica del hierro. En la tabla periódica hallamos que el hierro tiene Z=26

Siguiendo es esquema nos queda

Fe_{26} : $1s^2\ \ 2s^2\ \ 2p^2\,p^2\,p^2\ \ 3s^2\ \ 3p^2\,p^2\,p^2\ \ 4s^2\ \ 3d^2\,d^1\,d^1\,d^1\,d^1$

7.4. Ubicación de los elementos en la tabla periódica

La tabla periódica está dividida en períodos (horizontalmente) y en grupos (verticalmente). En Figura 7.4 se muestra una parte de la tabla periódica

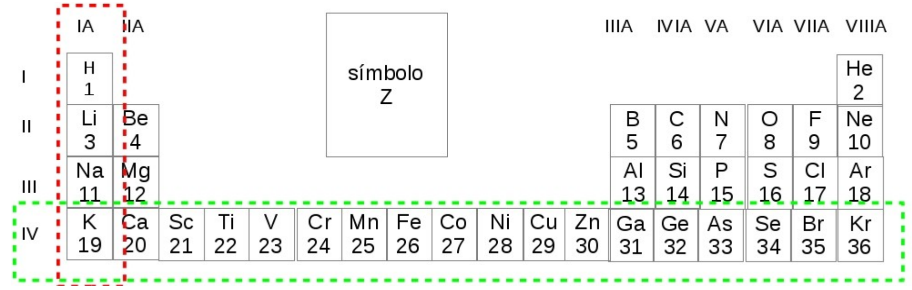


Figura 7.4: parte de la tabla periódica de los elementos. En rojo indicado un grupo, en verde un período. Sobre los grupos se indica su número y a la izquierda del período se muestra su denominación.

Un elemento ocupa en la tabla periódica el período indicado por su mayor nivel electrónico con electrones y el grupo por el número de electrones en su último nivel.

Veamos tres ejemplos

$_{11}Na$: $1s^2\ 2s^2\ 2p^2\ 2p^2\ 2p^2\ \mathbf{3}s^1$

Último nivel: 3 – período III

Número de electrones en último nivel: 1 – grupo 1A

$_6C$: $1s^2\ 2s^2\ 2p^1\ 2p^1$

Último nivel: 2 – período II

número de electrones en último nivel: 4 – grupo 4A

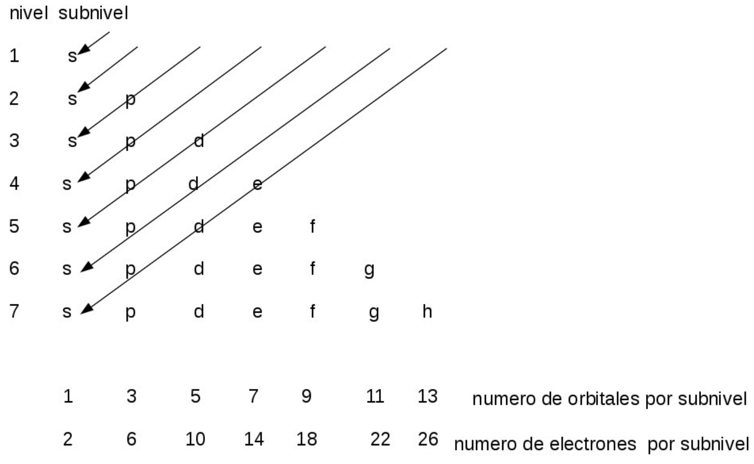


Figura 7.5. Esquema para el llenado de la configuración electrónica. Se indican los nombres de los subniveles en cada nivel y la cantidad de orbitales en cada subnivel, así como el número máximo de electrones que puede tener cada subnivel.

De manera similar se analizan los ejemplos siguientes.
$_{26}Fe$: $1s^2$ $2s^2$ $2p^2 p^2 p^2$ $3s^2$ $3p^2 p^2 p^2$ $4s^2$ $3d^2 d^1 d^1 d^1 d^1$
Último nivel: 4 – período IV
Número de electrones en último nivel: 1 – grupo 1A
$_{10}Ne$: 1s2 2s2 2p2 p2 p2
período 2 , grupo VIII

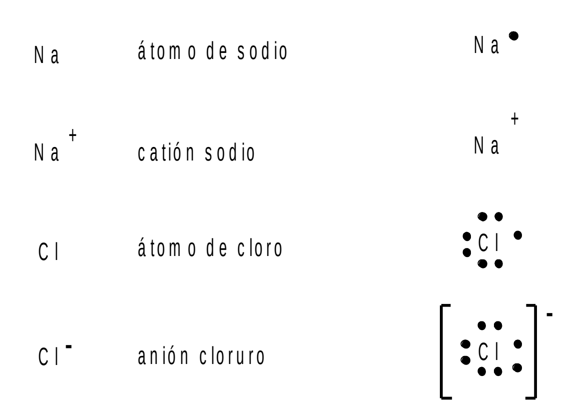


Figura 7.6. Estructura electrónica de algunos átomos e iones.

Electrones de valencia: se denominan electrones de valencia a aquellos electrones que se

encuentran en el último nivel. Estos electrones son los que les dan las propiedades químicas a los elementos. El número de electrones de valencia de un átomo se obtiene realizando la configuración electrónica o bien conociendo el grupo al que pertenece el átomo en la tabla periódica. En el caso del sodio, por la configuración electrónica encontramos que es sólo un electrón, el ubicado en el $3s^1$. En la tabla periódica el sodio pertenece al grupo I A. Por pertenecer al grupo I tiene 1 electrón en su último nivel. En el carbono, como surge de su configuración electrónica, son 4 los electrones de valencia $2s^2\ 2p^1\ 2p^1$. Además en la tabla periódica el C pertenece al grupo IV A.
De acuerdo al número de electrones se combinarán con otros átomos formando diferentes tipos de compuestos y enlaces químicos.
Se acostumbra a representar a los átomos por su símbolo y su electrones de valencia por puntos, cruces, cuadrados, etc.
Veamos en la Figura 7.6, las representaciones del átomo de sodio, catión sodio, átomo de cloro y anión cloruro, cuyas configuraciones electrónicas son:

átomo de sodio $_{11}Na^{23}$: $1s^2\ 2s^2\ 2p^2\ 2p^2\ 2p^2\ 3s^1$

catión sodio $_{11}Na^{+}$: $1s^2\ 2s^2\ 2p^2\ 2p^2\ 2p^2$

átomo de cloro $_{17}Cl^{35}$: $1s^2\ 2s^2\ 2p^2\ 2p^2\ 2p^2\ 3s^2\ 3p^2\ 3p^2\ 3p^1$

anión cloruro $_{17}Cl^{-}$: $1s^2\ 2s^2\ 2p^2\ 2p^2\ 2p^2\ 3s^2\ 3p^2\ 3p^2\ 3p^2$

7.5. Propiedades periódicas

Las propiedades periódicas son propiedades de los átomos que dependen de su número atómico y por lo tanto pueden analizarse con cierta facilidad.

7.5.1 Carga nuclear y radio atómico

En un período de la tabla periódica el número atómico aumenta de izquierda a derecha y por ende la cantidad de protones. Sin embargo, los electrones que se agregan lo hacen en un mismo nivel. De esta manera hay mayor cantidad de cargas positivas en el núcleo con mayor cantidad de electrones en un nivel, existiendo mayor fuerza de atracción y como consecuencias menor radio atómico.

Comparemos algunos elementos del período II

$_{3}Li$: $1s^2\ 2s^1$
$_{4}Be$: $1s^2\ 2s^2$
$_{5}B$: $1s^2\ 2s^2\ 2p^1$
$_{6}C$: $1s^2\ 2s^2\ 2p^1\ 2p^1$
$_{7}N$: $1s^2\ 2s^2\ 2p^1\ 2p^1\ 2p^1$
$_{8}O$: $1s^2\ 2s^2\ 2p^2\ 2p^1\ 2p^1$
$_{9}F$: $1s^2\ 2s^2\ 2p^2\ 2p^2\ 2p^1$
$_{10}Ne$: $1s^2\ 2s^2\ 2p^2\ 2p^2\ 2p^2$

En un período, se van agregando protones en el núcleo a medida que aumenta Z (de izquierda a derecha) y por ende electrones que entran en el mismo nivel de energía. Al aumentar la carga nuclear positiva y el número de electrones, se produce más atracción lo que produce una

disminución del radio atómico a medida que aumenta Z. Es decir que en un período el radio disminuye a medida que aumenta el valor de Z (Figura 7.7).

Tabla periódica

símbolo
Z

	IA	IIA											IIIA	IVIA	VA	VIA	VIIA	VIIIA
I	H 1																	He 2
II	Li 3	Be 4											B 5	C 6	N 7	O 8	F 9	Ne 10
III	Na 11	Mg 12											Al 13	Si 14	P 15	S 16	Cl 17	Ar 18
IV	K 19	Ca 20	Sc 21	Ti 22	V 23	Cr 24	Mn 25	Fe 26	Co 27	Ni 28	Cu 29	Zn 30	Ga 31	Ge 32	As 33	Se 34	Br 35	Kr 36

aumento de carga nuclear

aumento de radio atómico

Figura 7.7. En círculos rojos se muestra la variación del radio atómico a lo largo de un período. Explicación en el texto.

En un grupo, a medida que aumenta Z se van agregando protones en el núcleo y simultáneamente electrones en la periferia. Sin embargo estos electrones al pasar de un período a otro se agregan en un nivel siguiente más alejado del núcleo, por lo tanto aunque la carga nuclear y el número de electrones aumento, produciendo mayor fuerza, el radio se incrementa (Figura 7.8).

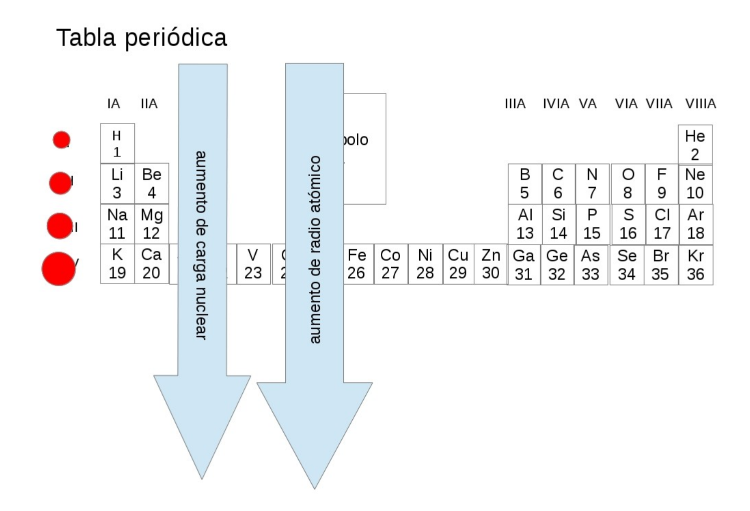


Figura 7.8. Los círculos rojos muestran la variación del radio atómico en un grupo al aumentar Z. Explicación en el texto.

7.5.2 Electronegatividad

La electronegatividad es una propiedad que mide la afinidad que tiene un átomo por electrones. Es fácilmente entendible si se analiza a la luz de lo aprendido para el radio atómico. En un período como se ha visto, el radio disminuye a medida que aumenta Z, es decir de izquierda a derecha. Es decir que en un período los electrones de la capa de valencia cada vez están más cerca del núcleo que a su vez tiene mayor carga positiva, debido al incremento del número de protones. En consecuencia los electrones que estén o puedan entrar al último nivel de energía serán más atraídos cuanto más a la derecha se halle en un período un dado elemento. Por lo tanto se dice que la electronegatividad de los átomos aumenta de izquierda a derecha en un período. Por otra parte en un grupo, a medida que bajamos en el mismo, el último nivel de energía se halla más lejos y por ende menos retenido. De esta manera, un electrón que esté o ingrese al último nivel será atraído con menos fuerza cuanto más se baja en un grupo. Es decir a medida que aumenta Z en un grupo disminuye la electronegatividad.

Por ejemplo, si comparamos el átomo de sodio que tiene en el nivel 3 un electrón y en el núcleo 11 protones, con el Cl que tiene en el mismo nivel 7 electrones y en el núcleo 17 protones, los electrones del cloro serán más atraídos, presentando el Cl mayor electronegatividad que el Na.

En cambio si comparamos el $_{11}Na^{23}$ con el $_{19}K^{39}$, ambos tienen un electrón en su último nivel pero el sodio lo tiene en el nivel 3, y el potasio en el nivel 4. A pesar de que el potasio tiene mayor carga nuclear (19 protones), al estar el electrón más alejado del núcleo lo retiene con menor fuerza, presentando el K menor electronegatividad.

7.5.3 Potencial de ionización

El potencial de ionización es la energía necesaria para arrancar de un átomo el electrón más débilmente retenido. Es razonable que cuanto mayor sea la electronegatividad, mayor será también la energía requerida para sacar un electrón. Por lo tanto, el potencial de ionización

aumenta de la misma manera que aumenta la electronegatividad.

7.6. Enlace químico

Cuando un átomo se aproxima a otro se unirá, en la mayoría de los casos cumpliendo con la regla del octeto, esto es tratando de completar ocho electrones en su capa de valencia o última capa electrónica. Los átomo parecen adquirir estabilidad cuando tiene 8 electrones en su último nivel, aunque existen excepciones. Existen básicamente dos tipos de enlaces entre átomos para formar un compuesto: enlace iónico y enlace covalente

7.6.1 Enlace iónico

Se presenta en los casos en que la unión se produce por atracción de dos estructuras de carga contraria. Estos enlace son fuertes, pero en general, más débiles que los covalentes. Este tipo de enlace se produce entre átomos de diferente electronegatividad, donde uno de ellos tiene poca tendencia a retener los electrones y el otro mucha tendencia a ganarlos. En este tipo de enlace un átomo ganará electrones y otro los perderá. El proceso de ganar electrones se conoce como reducción y el proceso de perder electrones se conoce como oxidación.

Para entender este tipo de enlace, supongamos el caso de los átomos de Na y Cl. Analizando las configuraciones electrónicas. Los átomos según sus Z tienen la siguiente configuración electrónica

$_{11}Na^{23}$: $1s^2\ 2s^2\ 2p^2\ 2p^2\ 2p^2\ 3s^1$

$_{17}Cl^{35}$: $1s^2\ 2s^2\ 2p^2\ 2p^2\ 2p^2\ 3s^2\ 3p^2\ 3p^2\ 3p^1$

Se observa que el sodio tiene un solo electrón en su capa de valencia, debería ganar 7 para alcanzar el octeto; este fenómeno es improbable ya que incorporar 7 cargas negativas sería imposible por la repulsión que se produciría entre las mismas. Sin embargo si pierde el único electrón del 3s, quedará con 8 electrones en su último nivel, transformándose en un catión monovalente (con una carga positiva). Por otra parte el Cl tiene 7 electrones en su último nivel, ganando 1 electrón completaría su octeto, formando un anión por haber ganado una carga negativa. De esta manera el electrón perdido por el sodio es ganado por el cloro, formando cloruro. El catión Na^+ y el anión Cl^- tienen cargas opuestas y se atraerán formando un enlace iónico.

La formación de la molécula de NaCl se representa en la Figura 7.9.

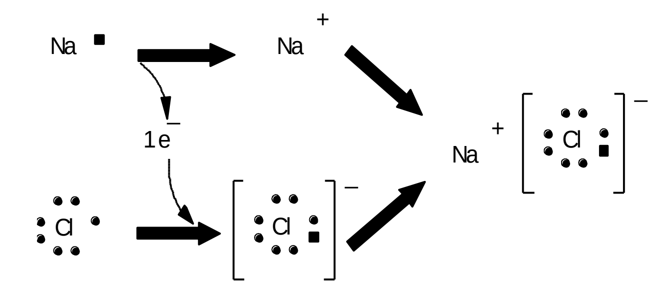


Figura 7.9. Formación de un enlace iónico.

La fórmula del NaCl tal como se la muestra en la Figura 7.9, se denomina estructura de Lewis, en las cuales se muestran los electrones de la última capa de cada átomo que forma la molécula.

En todo enlace iónico un átomo perderá uno o más electrones, mientras que otro los ganará, se formarán de esta manera un par iónico que se atraerán por fuerzas eléctrica entre cargas de signo contrario.

7.6.2 Enlace covalente

Este tipo de enlace se produce entre átomos de semejante electronegatividad. Dado que ambos átomos tiene fuerzas similares para atraer los electrones, se torna improbable que uno los gane y otros los pierda. Por ende en este enlace se produce la compartición de electrones.
Analicemos el caso en que dos átomos de cloro, se unen para formar una molécula de Cl_2.
La configuración electrónica del cloro es
$_{17}Cl^{35}$: $1s^2\ 2s^2\ 2p^2\ 2p^2\ 2p^2\ 3s^2\ 3p^2\ 3p^2\ 3p^1$
Los dos átomos tendrán la misma configuración. A los dos átomos les falta un electrón para completar su octeto o bien deben perder 7, para quedar con el nivel anterior con ocho electrones. En este caso ninguno de los átomos gana o pierde totalmente los electrones, sino que comparten un par de electrones, aportados uno por cada átomo. De esta manera cada átomo tendrá sus 7 electrones, más el que comparte, es decir que en su último nivel tendrán ocho electrones.
La molécula de cloro queda representada en la Figura 7.10, a través de su estructura de Lewis.

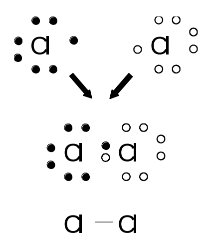


Figura 7.10. Formación de un enlace covalente simple

7.6.3 Tipos de enlaces covalentes

Enlace covalente simple: es cuando dos átomos comparten dos electrones, aportados uno por cada átomo. Es un enlace que requiere mucha energía para destruirse, por lo que se considera un enlace fuerte. Como en el caso de la molécula de cloro, discutido anteriormente. Un enlace covalente simple (un par de electrones compartidos) se representa por una línea, Figura 7.10.
Enlace covalente doble: cuando dos átomos comparten cuatro electrones, aportados dos por cada átomo.
Estudiemos el caso cuando se unen dos átomo de oxígeno. La configuración electrónica del oxígeno es
$_{8}O^{16}$: $1s^2\ 2s^2\ 2p^2\ 2p^1\ 2p^1$
A cada átomo de oxígeno le faltan dos electrones para completar el octeto. El octeto se alcanza compartiendo cuatro electrones, aportados dos por cada átomo. De esta manera cada oxígeno alcanzan 8 electrones en su último nivel energético: seis electrones que posee y dos que recibe de otro átomo de oxígeno. Se puede representar un enlace covalente doble (dos pares de electrones compartido) por dos líneas, ver Figura 7.11.

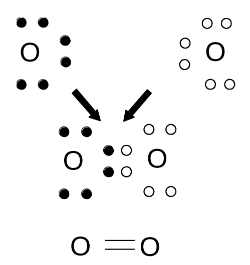


Figura 7.11. Formación de un enlace covalente doble.

Enlace covalente triple: es cuando dos átomos comparten seis electrones, aportados, tres por cada uno de los átomos involucrados en el enlace.
Este es el caso cuando se unen dos átomos de nitrógeno para formar una molécula de nitrógeno. El N tiene la siguiente configuración electrónica:

${}_7N^{14}$: $1s^2$ $2s^2$ $2p^1$ $2p^1$ $2p^1$

En su último nivel energético vemos que tiene 5 electrones. Para completar su octeto debería perder 5 electrones o bien ganar 3 electrones. Perder 5 electrones lo dejaría con el nivel 2 completo, pero implicaría extraer cinco carga negativas, alejándolas de una estructura con carga positiva cada vez mayor. Al unirse dos átomos de N, ambos tienen la misma fuerza para retener electrones, por lo que es improbable que uno de ellos pierda electrones. Por lo tanto deben compartir 3 pares de electrones, de esta manera cada átomo de nitrógeno quedará con 8 electrones en su último nivel: 5 electrones que le pertenecen y 3 prestados por el otro átomo, Figura 7.12.

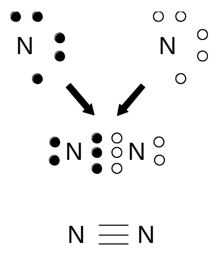


Figura 7.12. Formación de un enlace covalente triple.

Todos los enlaces covalentes son fuertes y tanto más fuertes cuanto mayor es su multiplicidad (simple, doble o triple). Además cuanto mayor es su multiplicidad, más corta es la longitud del enlace. Por ejemplo un enlace C-C es más largo y más débil que un C=C.

7.6.4 Polaridad del enlace covalente

Dado que en el enlace covalente se comparten electrones, éstos quedan entre ambos átomos, sin existir transferencia de electrones como ocurre en el enlace iónico. Cuando la electronegatividad de un átomo supera a la del otro, los electrones se desplazarán hacia el átomo mas electronegativo,

produciéndose un enlace covalente polar. En este caso el enlace quedará con una pequeña cantidad de carga negativa (δ^-) sobre el átomo más electronegativo y una pequeña densidad de carga positiva (δ^+) sobre el átomo menos electronegativo. Se conoce como enlace covalente polar y lo que se ha formado es un dipolo permanente, ya que siempre existirá una densidad de carga positiva y negativa en su estructura (δ^+ y δ^-), Figura 7.13, dibujo superior.

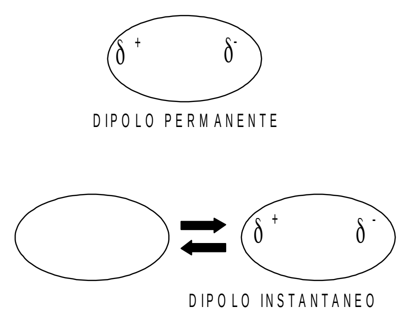


Figura 7.13. Dipolo permanente y formación de un dipolo instantáneo.

En estos enlaces se determina el momento dipolar (μ), que es una medida del desplazamiento electrónico en el enlace y por lo tanto de la acumulación de cargas de signos contrarios en los extremos del dipolo. Un dipolo tiene más separación de carga cuanto mayor es el momento dipolar.

Cuando dos átomos iguales forman un enlace covalente, dado que la electronegatividad es la misma para ambos átomos,los electrones del enlace serán atraídos con la misma fuerza por ambos átomos. En este caso no existe desplazamiento de los electrones del enlace. Se trata de un enlace covalente apolar. Estos enlaces covalentes apolares pueden tener temporariamente (por azar) pequeñas acumulaciones de cargas positivas y negativas, constituyendo lo que se llaman dipolos instantáneos e inducidos, Figura 7.13 , dibujo inferior.

7.6.5 Polaridad de enlaces y de moléculas

Como vimos en el inciso anterior, si dos átomos diferentes se unen por enlace covalente, dado que la electronegatividad de los átomos es diferente, el enlace será de tipo polar. Además, la polaridad del enlace será mayor cuanto mayor sea la diferencia de electronegatividad. Ahora bien, estos enlaces polares pueden compensarse o no entre sí generando moléculas polares o apolares. El conocimiento si una molécula es polar o no es de gran importancia en las ciencias biomédicas para analizar el comportamiento de las sustancias frente a diferentes eventos biológicos.

Para analizar la polaridad de una molécula es importante en primer lugar determinar si un compuesto es iónico o covalente. Como regla sencilla podemos decir que un compuesto es iónico si tiene un metal y un no metal.

7.6.6 Diferencias entre los compuestos iónicos y covalentes

En general los compuestos iónicos son:

- Solubles en agua
- Se alto punto de fusión
- Conducen la electricidad fundidos o en solución

- Tienen estado cristalino

En general los compuestos covalentes son

- Son insolubles en agua
- Tienen bajo punto de fusión
- No conducen la electricidad fundidos o en solución
- No se asocian a estado cristalino

7.7. Práctica

[172]) Escribir la configuración electrónica de los siguientes elementos:
a- K
b- He
c- F
d- Sr
e- Fe
[173]) Indicar y demostrar si la unión entre los pares de elementos que se dan a continuación será iónica o covalente (en este último caso indicar si sera simple, doble o triple)
a- O - O
b- Na - F
c- N - N
d- Ca - S
e- Cl - Cl
[174]) Escribir la estructura de Lewis de los siguientes compuestos e indicar las características de cada enlace (covalente, iónico, etc)
a- ácido clorhídrico
b- ácido sulfúrico
c- pentóxido de difósforo
[175]) a- Indicar número atómico del sodio.
b- Hacer su configuración electrónica.
c- Indicar si tendrá más probabilidad de formar enlace iónico o covalente.
[176]) a- Indicar número atómico del flúor.
b- Hacer su configuración electrónica.
c- Indicar si tendrá más probabilidad de establecer un enlace químico covalente o iónico.
[177]) Escribir la configuración electrónica del $_{20}$Ca, e indicar si tendrá más probabilidad de formar enlace iónico o covalente al combinarse con el $_{9}$F.
[178]) a- Escribir la configuración electrónica del $_{26}$Fe.

---

172. a- 19K: 1s2 2s2 2p2 2p2 2p2 3s2 3p2 3p2 3p2 4s1
b- 2He: 1s2
c- 9F: 1s2 2s2 2p2 2p2 2p1
d- 38Sr: 1s2 2s2 2p2 2p2 2p2 3s2 3p2 3p2 3p2 4s2 3d2 3d2 3d2 3d2 3d2 4p2 4p2 4p2 5s2
e- 26Fe: 1s2 2s2 2p2 2p2 2p2 3s2 3p2 3p2 3p2 4s2 3d2 3d1 3d1 3d1 3d1
173. a- covalente doble
b- iónico
c- covalente triple
d- iónico
e- covalente simple
174. a- covalente, b- covalente, c- covalente
175. a- 23. b- 11Na: 1s2 2s2 2p2 2p2 2p2 3s1. c- iónico
176. a- 9. b- 9F: 1s2 2s2 2p2 2p2 2p1. c- iónico con elementos metálicos y covalentes con no metálicos.
177. $_{20}$Ca: 1s2 2s2 2p2 2p2 2p2 3s2 3p2 3p2 3p2 4s2. iónico
178. a- $_{26}$Fe: 1s2 2s2 2p2 2p2 2p2 3s2 3p2 3p2 3p2 4s2 3d2 3d1 3d1 3d1 3d1. iónico.

b- Indicar qué tipo de enlace (iónico o covalente) se producirá al unirse un átomo de K con un átomo de F.

8. QUÍMICA ORGÁNICA

Definimos a la química orgánica como la rama de la química que estudia los compuestos del carbono. En general nos referimos como "compuestos del carbono" a aquellas estructuras químicas que además de contener carbono, éste se halla unido consigo mismo formando cadenas carbonadas. Bajo esta definición quedan excluidos de la química orgánica compuestos como los carbonatos, bicarbonatos, dióxido de carbono y otros menos comunes como los tiocianatos, cianatos y cianuros que contienen carbono, pero no unidos con otros átomos del mismo elemento.

8.1. Hidrocarburos

Alcanos



os átomos de carbono tienen la particularidad de poder unirse entre sí formado prácticamente cualquier forma de molécula imaginable. Cuando todos los átomos de carbono se unen entre sí por simple enlaces se dice que la molécula es saturada.

Estas cadenas pueden ser lineales, ramificadas y cíclicas, además pueden presentarse moléculas que estén compuestas por la combinación de los tres tipos de cadenas.

Cadenas carbonadas lineales: se está en presencia de estas estructuras cuando cada átomo de carbono está unido a dos átomos de carbono, salvo los de los extremos que sólo están unido a un átomo de carbono. En la Figura 8.1, la cadena está formada por 5 átomos. Aquellos átomos que están unidos a dos carbonos, se llaman carbonos secundarios, mientras que los de los extremos por estar unidos solo a un carbono se llaman carbonos primarios.

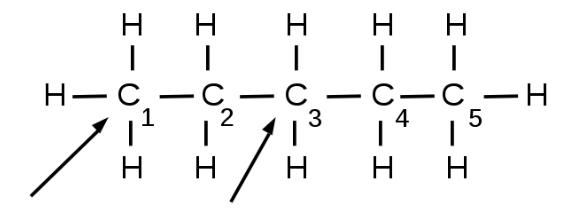


Figura 8.1.Típos de átomos de carbono en una estructura orgánica

Numeración de la cadena: para las estructuras lineales, siempre el carbono número 1 es uno de los átomos de carbono de los extremos de la cadena. El carbono número 2 es el siguiente al carbono número 1, y así sucesivamente con el carbono 3, etc. Es indistinto tomar uno u otro extremo como carbono 1, Figura 8.1.

En la Figura 8.2, se muestran cadenas lineales posibles. La primer estructura sólo tiene un carbono, el nombre que se le da es metano, la segunda estructura, con dos carbonos se denomina etano, la tercera, con 3 carbonos se denomina propano y la cuarta con 4, butano. Cuando las cadenas carbonadas tienen más de 4 carbonos se le dan los nombre de pentano, cuando tiene 5 átomos de carbono; hexano: para el compuesto de 6 átomos de carbono; heptano para 7 y así sucesivamente.

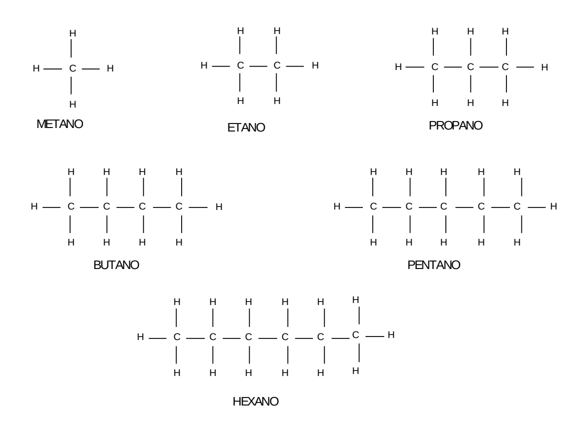


Figura 8.2. Primeros componentes de la serie de los alcanos

El nombre de las cadenas carbonadas saturadas lineales, comienza con un prefijo que indica el número de átomos de carbono de la molécula con la terminación ano, con excepción de los cuatro primeros compuestos.

Radicales: Se da el nombre de radical a una cadena carbonada, que ha perdido un hidrógeno, presentando una valencia libre, que le permitirá unirse a otra cadena carbonada. Como se observa en la Figura 8.3, cualquier molécula orgánica puede perder un hidrógeno y transformarse en un radical; para los ejemplos ya vistos en la Figura 8.2. Si se trata del metano el que perdió el hidrógeno, el radical que se obtiene es el metilo. Si es el etano, el radical es el etilo, para el propano, propilo y así sucesivamente. Un radical tendrá el mismo nombre que la molécula que le dio origen, pero terminado en ilo.

Numeración del radical: El carbono 1 es aquel que ha perdido el hidrógeno y se halla ligado a otra cadena. Ver ejemplo del hexilo en la Figura 8.3.

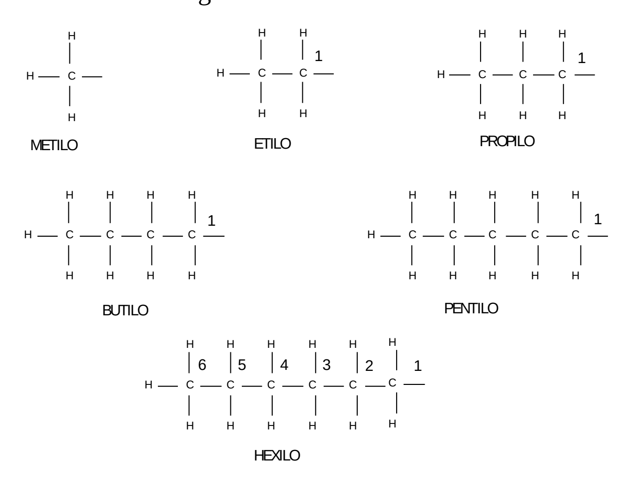


Figura 8.3. Radicales alquilo derivados de alcanos.

Cadenas carbonadas ramificadas: Una cadena es ramificada cuando, presenta una cadena lineal a

la que se unen radicales. La estructura carbonada de la Figura 8.4, presenta un metilo unido a la cadena principal. Se elige como cadena principal aquella cadena lineal más larga independientemente de que presente ángulos. Como se observa en la Figura 8.4, esta molécula tiene carbonos primarios, secundarios y uno terciario, que es aquel en el que se inserta la ramificación, y está unido a tres carbonos.

$CH_3-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_3$

2-METIL PENTANO

CADENA PRINCIPAL

1 2 3 4 5

$CH_3-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_3$

FORMULA TAQUIGRAFICA

Figura 8.4. Elección de la numeración de la cadena principal de un hidrocarburo.

Numeración de la cadena en compuestos ramificados: una vez elegida la cadena principal, se asigna el número 1 al carbono del extremo más cercano a la ramificación. Si todos los enlaces son simples, el compuesto es saturado y su terminación será ano.

En el ejemplo de la Figura 8.4, la cadena mas larga tiene 5 carbonos, por lo tanto el compuesto es un pentano, pero tiene un metilo, esto obliga a numerar la cadena desde el extremo más cercano al este grupo, de esta manera el metilo queda ubicado en la posición 2; con estos elementos podemos nombrar al compuesto como 2-metil pentano.

Intentemos el ejercicio a la inversa, escribamos el compuesto cuyo nombre el 3-etil-4-metil-decano. Este compuesto es saturado, por su terminación ano, además tiene 10 C en su cadena principal (deca). 3-etil, significa que tiene un radical etilo en la posición 3 respecto de uno de los extremos de la cadena. 4-metil significa que tiene un metilo en la posición 4 respecto del mismo extremo. La estructura que resulta es la que vemos en la Figura 8.5. En la misma figura se muestra la correspondiente fórmula taquigráfica.

$CH_3-CH_2-CH(CH_2CH_3)-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$

FORMULA TAQUIGRAFICA

Figura 8.5. Escritura de fórmulas estructurales y taquigráficas.



Cadenas carbonadas cíclicas: una cadena es cíclica cuando no presenta extremos, es decir que el carbono de un extremo se une con el carbono del otro extremo.
En la Figura 8.6, el primer compuesto tiene 5 carbonos, formando una estructura cerrada. Tiene simples ligaduras, es saturado y su terminación será ano. Como tiene 5 carbonos su nombre es pentano, pero por tratarse de un compuesto cíclico, su nombre es ciclopentano. La segunda estructura, es un compuesto similar, pero que tiene unido un radical metilo, su nombre es metil ciclo pentano.
Demos la nomenclatura del tercer compuesto de la Figura 8.6. Se trata de un ciclo de seis carbonos, su nombre será ciclohexano, pero por presentar dos grupos metilos unido al ciclo su nombre completo es dimetil ciclohexano. Se debe numerar tomando como carbono 1, el correspondiente a algún metilo. El nombre completo sería 1,2-dimetil ciclohexano. En la misma figura se muestran las fórmulas taquigráficas.

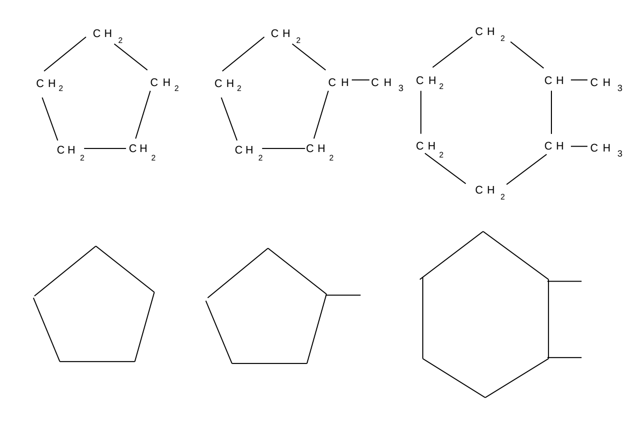


Figura 8.6. Compuestos alifáticos cíclicos.

Alquenos



Son cadenas carbonadas con dobles ligaduras. Cuando las estructuras tienen doble o triples ligaduras, se trata de compuestos insaturados. La presencia de una doble ligadura modifica muy poco el nombre respecto de los compuesto saturados. En la figura 8.9 se presenta la estructura del pentano (un alcano). La otra estructura es similar al pentano con la diferencia que tiene una doble ligadura entre el carbono 2 y 3, el compuesto se llamará 2-penteno (es un alqueno). En el caso de estas cadenas, se usa el mismo prefijo que para los alcanos, para indicar el número de carbonos de la cadena, indicando el carbono donde comienza el doble enlace y terminando el nombre con <u>eno</u>.

$$CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$$

PENTANO

$$CH_3-CH=CH-CH_2-CH_3$$

2-PENTENO

$$CH_3-CH=C(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$$

3-METIL-2-HEPTENO

Figura 8.7. Compuestos de las serie de los alquenos.

Ejemplo: escribamos la fórmula de 3-metil-2-hepteno: este nombre nos da las siguientes pistas:
Terminación "**eno**": tiene un doble enlace
2-hepteno: indica dos cosas. Por un lado que el doble enlace esta entre el carbono 2 y 3 y la palabra hepteno indica que tiene 7 carbonos.
3- metil: indica que el compuesto tiene un grupo metilo en el carbono 3.
La fórmula correspondiente a este compuesto es la tercera de la Figura 8.7.

Alquinos

Son cadenas carbonadas con triples ligaduras. Es similar al caso con dobles ligaduras, con la diferencia que la terminación de los nombres será ino.



Observe la estructura de la Figura 8.8. Ésta tiene una cadena principal de 10 C con una triple ligadura entre los carbonos 4 y 5, por lo tanto su nombre es 4-decino. La presencia de dos grupos metilos, uno en el C 2 y otro en el C 6, determinan que el nombre definitivo sea 2,6-dimetil-4-decino

$$CH_3-CH(CH_3)-CH_2-C\equiv C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$$

Figura 8.8. Un compuesto de la serie de los alquinos.

8.2. Compuestos aromáticos



Se denomina a una estructura aromática cuando, tiene dobles ligaduras conjugadas, Figura 8.9, es decir dobles ligaduras separadas por simple ligaduras. Dentro de los compuestos con estructura aromática el más importante es el benceno, también conocido como anillo bencénico, anillo aromático o núcleo bencénico, Figura 8.9. Esta estructura se puede escribir en la forma convencional, pero lo mas común es representarla en forma taquigráfica, o mas aun utilizando una forma taquigráfica en la que no se representan los dobles enlaces, sino que se dibuja en el interior del ciclo un círculo que los representa, Figura 8.9.

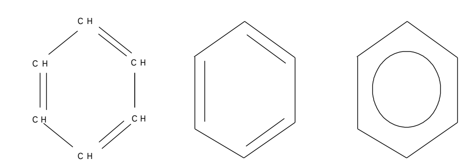


Figura 8.9. Estructuras aromáticas

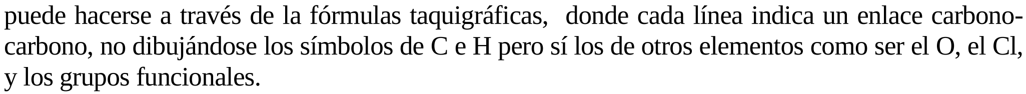
8.3. Grupos funcionales

Se define como grupo funcional a un grupo de átomos que se presenta siempre con la misma estructura, y le confiere a la molécula en la que se halla características fisicoquímicas definidas. Por ejemplo el grupo funcional oxhidrilo: -OH, cuando se liga a metales, le confiere a las moléculas ciertas características químicas, como por ejemplo presentar un pH superior a 7 cuando se disuelven en agua.



Dentro de los compuestos orgánicos existen agrupaciones de átomos o grupos funcionales característicos, cuya presencia determinará el tipo y comportamiento del compuesto.

Las cadenas carbonadas son uniones de varios átomos de carbono. Los átomos se pueden unir por simple (C-C), doble (C=C) o triple ligadura carbono – carbono.



Los compuestos con simples ligaduras se denominan saturados y los que poseen dobles o triples se los denominan insaturados; la representación puede hacerse a través de la fórmulas taquigráficas, donde cada línea indica un enlace carbono-carbono, no dibujándose los símbolos de C e H pero sí los de otros elementos como ser el O, el Cl, y los grupos funcionales.

En la Figura 8.10 se muestran tres cadenas carbonadas con su correspondiente fórmula taquigráfica

$CH_3-CH=CH-CH=CH-C\equiv CH$

CH_3 | $CH_3 - C - CH_3$ | CH_2 | COOH

COOH

CH_3 | CHCl | CH || CH_2

Cl

Figura 8.10. Cadenas carbonadas lineales y ramificadas

En la Figura 8.11 se presentan los grupos funcionales de mayor importancia en los compuestos orgánicos y especialmente en moléculas de interés biológico.

-OH	Oxhidrilo
$-NH_2$	amina
-COOH	carboxilo
-COH	aldehído
-COO-	éster
-CONH-	amida
-SH	sulfhidrilo

Figura 8.11.Grupos funcionales más importantes

De la combinación de cadenas carbonadas y grupos funcionales surgen los diferentes compuestos orgánicos.

8.3.1 Alcoholes

Tienen un oxhidrilo como grupo funcional, el que está compuesto por un O y un H. Este grupo funcional se puede presentar de diferentes maneras. Estamos en presencia de alcoholes primarios, secundarios o terciarios, según el oxhidrilo esté ligado a un carbono primario, secundario o terciario, Figura 8.12.



CH_2OH ← ALCOHOL PRIMARIO
$CHOH$ ← ALCOHOL SECUNDARIO
$CH_3 - C - OH$ ← ALCOHOL TERCIARIO
CH_3

$CH_3 - CHOH - CH_2 - CH_3$
2 BUTANOL O ALCOHOL BUTÍLICO

$CH_2OH - CHOH - CH_2OH$
1,2,3 PROPANOTRIOL
GLICEROL
GLICERINA

Figura 8.12. Tipos de alcoholes según la ubicación del oxhidrilo

Cuando sólo se encuentre este grupo funcional en la molécula, se dice que el compuesto es un alcohol. La nomenclatura de los alcoholes se forma con el nombre del hidrocarburo del cual proviene, terminado en ol. También se pueden nombrar utilizando la palabra alcohol, seguida del nombre del hidrocarburo que le dio origen terminado en ílico. Es muy común la utilización de una nomenclatura que no responde a las reglas anteriores y que utiliza nombres llamados de fantasía. Por ejemplo, en la Figura 8.12, se dan dos fórmulas, la primera de ella corresponde al alcohol denominado 2-butanol (2 por la posición del oxhidrilo y butano por tener cuatro carbonos, la terminación ol por ser un alcohol). También se podría llamar a este compuesto alcohol 2-butílico. El segundo ejemplo corresponde al 1,2,3-propanotriol (1,2,3 por la posición de sus tres grupos oxhidrilos, propano por tener tres carbonos, triol por ser una molécula con tres grupos oxhidrilos). Esta molécula se conoce también con el nombre de glicerol o glicerina, que es su nombre de fantasía y que de hecho es el mas utilizado.

Los grupos oxhidrilos le confieren polaridad a la molécula ya que poseen enlaces O-H que son de tipo covalente polar. Esta polaridad se manifiesta fundamentalmente como afinidad por el agua, dado que tienen la posibilidad de establecer puente de hidrógeno. Cuanto más cantidad de grupos oxhidrilos tenga una molécula, más soluble será en el agua. Por otra parte cuanto más corta sea la cadena carbonada también será más soluble en agua, dado que la cadena carbonada le da a la molécula características hidrofóbicas.

Este grupo no es ionizable a pH fisiológico. Su pKa es muy alto, cercano a 14, por lo tanto es imposible encontrarlo disociado al pH habitual de los fluidos corporales. En el caso particular que un oxhidrilo se encuentre sobre un anillo aromático, el comportamiento es diferente, pudiendo disociarse a pH más bajo, por lo que pueden existir alcoholes unidos a núcleos aromáticos (llamados fenoles) en forma ionizada, confiriéndole a la molécula una carga negativa.

En los compuestos biológicos los alcoholes son grupos funcionales de extrema importancia y ellos participan predominantemente en la formación de uniones éster con ácidos. Los principales ésteres se producen con los ácidos grasos y con el ácido fosfórico.

8.3.2 Aminas

Se denominana aminas a aquellas moléculas que tienen el grupo funcional amina.

El grupo amina se compone de un nitrógeno terciario, dónde una de sus valencias se encuentra unida a un carbono. Las otras valencias se pueden unir a H o radicales carbonados. La nomenclatura de las aminas se forma con el nombre del hidrocarburo al que se encuentra unido el grupo amina, seguido de la palabra amina. En la Figura 8.13, se muestra la estructura de la 1-butilamina.



$CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$ BUTILAMINA

$CH_3-CH_2-N(CH_3)_2$ DIMETILETILAMINA

$CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-N(H)-C(=O)-CH_3$

N-ACETIL-BUTILAMINA

Figura 8.13. Diferentes tipos de aminas

El número 1 indica que el grupo amina se encuentra ubicado en el C 1 de la cadena. Butil, indica que la cadena tiene 4 carbonos (radical que proviene del butano). En la segunda estructura se muestra la dimetil etilamina, en este compuesto la cadena principal es el etano, de allí el nombre etil amina, y dimetil por tener los dos hidrógenos de la amina, sustituidos por dos metilos. Observando las estructuras se observa que en el caso de la 1-butilamina, el grupo amina se halla unido sólo a un carbono, es una amina primaria, en cambio en el caso de la dimetil etilamina, la amina tiene tres carbonos ligados, es por lo tanto una amina terciaria.

En algunos casos especiales se suele reemplazar un hidrógeno del grupo amina por otro grupo (en los compuestos biológicos es común el acetilo). En la Figura 8.13, se muestra el N-acetil butilamina. Butilamina, ya que la cadena tiene cuatro carbonos, con un grupo amina. Como el grupo acetilo se encuentra unido al nitrógeno se le antepone la letra N.

A semejanza del grupo oxhidrilo, el grupo amina tiene la particularidad de poder establecer uniones puente de hidrógeno con el agua, debido a que la unión N-H es muy polar. Por lo tanto cuanto mayor sea la cantidad de grupos amina de una molécula y menor sea el largo de la cadena carbonada, más soluble en agua será el compuesto.

Otra particularidad del grupo amina es su capacidad de ionización. Si se realiza la estructura de Lewis del grupo se puede observar que tiene un par de electrones libre, en los cuales puede unirse un protón (H^+), es decir que se puede comportar como base, Figura 8.14. Al captar el protón adquiere carga positiva. Como toda base al captar un protón se transforma en un ácido conjugado, el pKa de este ácido es cercano a 9, dependiendo del entorno molecular, lo que significa que perderá el hidrógeno si el pH supera a 9. De lo anterior se deduce que a pH fisiológico los grupos amina se encontrarán con el protón unido y por lo tanto con carga positiva, lo que le otorga mayor solubilidad en agua.

Cuando el grupo amina se encuentra con el protón ligado (protonizado), la nomenclatura cambia ligeramente. En la Figura 8.14, se muestra la etilamina, luego de ganar el protón adquiere carga positiva y pasa a llamarse etilamonio. Por tener carga positiva, debe ir acompañada de un anión, por ejemplo cloruro, entonces el nombre completo será cloruro de etil amonio.

$$H-\ddot{N}(H)-H \;+\; H^{+} \rightleftharpoons H-\ddot{N}^{+}(H)(H)-H$$

$$CH_3-CH_2-NH_2 \;+\; H^{+} \rightleftharpoons CH_3-CH_2-NH_3^{+}$$

DISOCIADO FORMA BASICA NO IONIZADA	NO DISOCIADO FORMA ACIDA IONIZADA

Figura 8.14. Ionización de un grupo amino

Es común en la práctica no discriminar entre el amino ionizado o no, haciendo referencia sólo a grupo amina. Por ejemplo en la Figura 8.14, se suele llamar etilamina esté o no ionizado.
Otro detalle importante es que el grupo amina al ganar el protón se ioniza, (reacción desplazada hacia la derecha, de la Figura 8.14) mientras que al disociarse (reacción hacia la izquierda) pierde la ionización: Conclusión: si el grupo amina está ionizado no está disociado. Note más adelante la diferencia con el grupo carboxilo.
En los compuestos biológicos las aminas juegan un rol importante, hallándose presente en diversos compuestos. Los aminoácidos son los principales exponentes, siendo estas moléculas las constituyentes de las proteínas.
Cuando el nitrógeno está unido a cuatro grupos alquilo se dice que es un compuesto de amonio o catión de amonio cuaternario. En este caso se nombran como una sal, Figura 8.15

$$CH_3-N^{\oplus}(CH_3)(CH_3)-CH_3 \quad Cl^{-}$$

CLORURO DE TETRAMETILAMONIO

Figura 8.15. Sales de amonio cuaternario.

8.3.3 Aldehídos y cetonas



Los compuestos conocidos como aldehídos y cetonas son compuesto orgánicos que se clasifican junto con otros compuestos como compuestos carbonílicos.
Un compuesto carbonílico es aquel que contiene en su estructura un grupo carbonilo. El grupo ceto o carbonilo consisten en la unión a través de doble

ligadura entre un C y un O. Si este grupo se encuentra sobre un carbono sin un oxhidrilo o amina en el mismo carbono, forma compuestos que se llaman aldehídos y cetonas, dependiendo que el carbono sea primario o secundario, respectivamente. La nomenclatura de estos compuestos se forma con el nombre del hidrocarburo del cual deriva, con la terminación **al** en el caso de ser aldehído (es el caso en que el carbonilo está en carbono primario) o terminación **ona** si es una cetona (en el caso que el grupo está en carbono secundario). En la Figura 8.16, se presenta la estructura del propanal, terminación **al** del compuesto es por tener el carbonilo en un carbono primario y propan por tener 3 carbonos. La segunda estructura es la propanona. El término propan indica que tiene tres carbonos, pero en este caso con terminación **ona** por estar el carbonilo en el carbono secundario. Note en la Figura 8.16, que las fórmulas pueden escribirse destacando los enlaces de estos grupos funcionales o bien en forma condensada (fórmulas de la derecha). Es importante observar cuidadosamente las fórmulas, ya que en las estructuras condensadas podría confundirse un aldehído con un alcohol.

$$CH_3-CH_2-\overset{\overset{\displaystyle O}{||}}{C}-H \quad = \quad CH_3-CH_2-COH$$

PROPANAL

$$CH_3-\overset{\overset{\displaystyle O}{||}}{C}-CH_3 \quad = \quad CH_3-CO-CH_3$$

PROPANONA

Figura 8.16. Forma de representar aldehídos y cetonas.

Estos grupos le dan solubilidad en agua a las moléculas en las que se encuentran, ya que pueden establecer puentes de hidrógenos entre los H de la molécula de agua y el O del carbonilo.

8.3.4 Acidos carboxílicos

Los ácidos carboxílicos son compuestos que tiene un grupo carboxilo. Un grupo carboxilo está formado por un carbonilo y un oxhidrilo en el mismo carbono.



Este grupo funcional siempre lo encontraremos en un carbono primario, . La nomenclatura de los compuestos que tienen este grupo se forma con el nombre del hidrocarburo del cual provienene por su largo de cadena, anteponiéndole la palabra ácido y la terminación oico. Es muy común también en este caso la utilización de nombres de fantasía. En la Figura 8.17, se muestra el ácido etanoico o ácido acético. Se llamá etanoico, por tener dos carbonos y considerarse derivado del etano. El nombre acético, no responde a reglas estrictas, estos nombres se aprenden con el uso cotidiano. En la Figura 8.17, se puede ver un radical de un ácido. Por ejemplo si al ácido acético se le retira el oxhidrilo de su carboxilo queda el radical que se llama acetil, acetilo o acetoilo.

$-C(=O)OH = -COOH$ CARBOXILO

$CH_3-C(=O)OH$ ACIDO ACETICO O ACIDO ETANOICO

$CH_3-C(=O)-$ RADICAL ACETILO

$R-COOH \rightleftharpoons R-COO^- + H^+$

NO DISOCIADO
NO IONIZADO
FORMA ACIDA

DISOCIADO
IONIZADO
FORMA BASICA

Figura 8.17. Estructura y disociación de un ácido carboxílico.

El grupo carboxilo tiene un pKa cercano a 3, dependiendo del entorno molecular. Si el pH supera a 3, se encontrará en mayor proporción en forma disociado, con carga neta negativa. Por su pKa se deduce que a pH fisiológico se encontrará con carga negativa. Este grupo tiene la particularidad de poder establecer puentes de hidrógeno con el agua, lo que dará solubilidad a las moléculas en las que se encuentre, pero también su carga contribuirá a la solubilidad. Los compuestos que tienen carboxilos son más solubles en agua cuando se encuentran disociados. Los grupos carboxilos, por tener carga podrán producir atracción electrostática con grupos como el amino, que tiene carga positiva. Por otra parte el grupo carboxilo ionizado puede establecer repulsión electrostática con otros grupos carboxilos o estructuras que tengan carga negativa, como los fosfatos.
Cuando el grupo carboxilo pierde un hidrógeno y adquiere carga negativa se dice que se transformó en un carboxilato, Figura 8.18

$CH_3 – CH_2 – CH_2 - CH_2 – CH_2 – CH_2 – CH_2 - C(=O)OH$

CARBOXILO

$CH_3 – CH_2 – CH_2 - CH_2 – CH_2 – CH_2 – CH_2 - C(=O)O^- \ Na^+$

CARBOXILATO

Figura 8.18. Estructura del carboxilo y el carboxilato.

8.3.5 Grupo sulfhidrilo

Este grupo está formado por un azufre unido a un hidrógeno, Figura 8.19. Se llama también tiol. Este grupo toma importancia en cierto tipo de estructuras, como ser la proteínas por poder formar uniones covalentes llamadas puente disulfuro que discutiremos a continuación.



Este grupo tiene un pKa de aproximadamente 9, por lo que a pH fisiológico no confiere carga a las moléculas. Por la polaridad del enlace S-H se pueden llegar a establecer puentes de hidrógeno con el agua o bien interacciones dipolo-dipolo, lo que favorece la solubilidad de los compuestos en agua. En general son raros los compuestos que tienen solo grupos sulfhidrilos por lo que no estudiaremos su nomenclatura. Es común que se halle en moléculas con otros grupos funcionales y se utilicen nombres de fantasía. A modo de ejemplos, son moléculas con grupos sulfhidrilos: cisteína y glutatión. En algunos casos cuando el grupo sulfhidrilo forma parte de una molécula que tiene otro grupo, el sulfhidrilo se resalta en la nomenclatura por la palabra **mercapto**. Por ejemplo si un etanol tiene en su estructura un grupo sulfhidrilo se llama mercaptoetanol.

8.3.6 Puente disulfuro

Se forma por la unión de dos grupos sulfhidrilos. Ambos sulfhidrilos deben sufrir una oxidación para poder formar esta unión química, que es de tipo covalente. Existen puentes disulfuro intercatenarios, e intracatenarios, dependiendo que se establezcan entre dos sulfhidrilos de diferente o de la misma molécula, Figura 8.19.

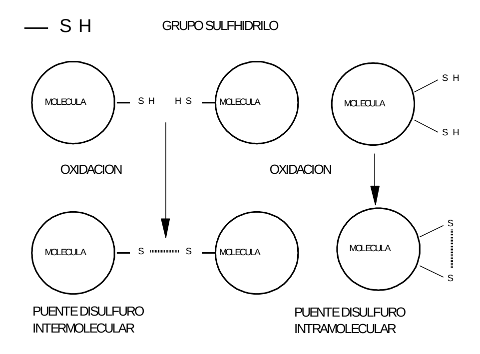


Figura 8.19. Formación de puentes disulfuro inter e intracatenarios.

8.3.7 Ésteres



Los ésteres son compuestos orgánicos que tienen en su estructura química la unión éster. Esta unión es un enlace covalente que se produce entre un grupo ácido y un alcohol, con pérdida de una molécula de agua, Figura 8.20. Cuando un alcohol se liga a una molécula a través de una unión éster se dice que está esterificado.

Figura 8.20. Formación de un enlace éster.

El ácido que participa en la unión éster puede ser un carboxilo o un ácido fosfórico (o fosfato). En el caso de ser un carboxilo, se menciona como enlace éster; por ejemplo en una molécula de triglicérido, un ácido graso forma un éster con el glicerol. En este enlace participan el carboxilo del ácido graso y el alcohol del glicerol, Figura 8.20. Cuando el éster es entre un alcohol y un ácido fosfórico, se denomina éster fosfórico. Por ejemplo en el caso de la formación de un éster entre el glicerol y el ácido fosfórico, se dice que se ha formado un éster fosfórico. Al formarse el enlace entre el grupo carboxilo y el alcohol, el primero pierde la capacidad de ionizarse, pero el grupo funcional (éster) por poseer dos oxígenos es un grupo polar, que dará solubilidad en agua a la molécula. Por supuesto el hecho de perder la carga del grupo carboxilo, hace que el compuesto que tenía el grupo ácido sea menos soluble que antes.
En el caso de los ésteres fosfóricos, dado que el ácido fosfórico tiene otro grupo ionizable con un pKa cercano a 7, al formarse el enlace éster la molécula quedará con carga negativa sobre el fosfato, a pH fisiológico. Este es un detalle importante, dado que las moléculas que tengan esterificado un fosfato tendrán siempre carga negativa en esa porción de la molécula, Figura 8.20. Para simplificar los fosfatos unidos por uniones éster a una estructura orgánica se representan sólo con un P dentro de un círculo, recordando que a pH fisiológico tendrán carga negativa.
El ácido fosfórico puede formar enlaces éster con dos oxhidrilos simultáneamente, estos enlaces se llaman fosfodiéster, Figura 8.20. Este tipo de enlace es característico de los ácidos nucleicos y de ciertos lípidos.

8.3.8 Amidas

Las amidas son compuestos que contienen en su estructura una unión amida. La unión amida es un grupo funcional que resulta de la unión covalente entre un grupo carboxilo y un grupo amina, con pérdida de una molécula de agua, Figura 8.21.

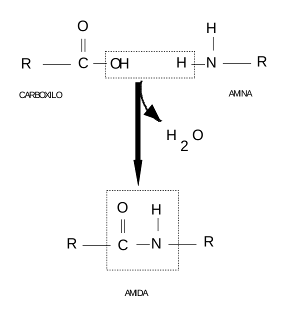


Figura 8.21. Formación de una unión amida.

Este enlace le quita la capacidad de ionización al grupo carboxilo y al grupo amina. Este enlace es característico de las proteínas, dónde lleva el nombre particular de unión peptídica.

8.3.9 Enlaces de alta energía o macroérgico

La mayoría de los enlaces liberan energía al formarse y requieren energía para romperse. Un tipo especial de enlaces llevan el nombre de enlaces de alta energía o macroérgico. Estos enlaces tienen la particularidad de liberar energía al romperse y requerir energía para formarse. La energía involucrada en ambos procesos es la misma, además de tener la particularidad de no ser grandes valores energéticos. Esta particularidad hace que estos enlaces sean relativamente fáciles de formar y degradar permitiendo canalizar la energía en una célula viva. Dentro de los enlaces macroérgicos tenemos las uniones anhídridos entre dos ácidos fosfóricos o entre un ácido fosfórico y un grupo carboxilo y las uniones entre un grupo carboxilo y un grupo sulfhidrilo, conocido como enlaces tioéster. Siempre que exista un enlace macroérgico se lo representará con un enlace ondulado, Figura 8.22 y Figura 8.23.

8.3.10 Unión tioéster

Es un enlace covalente entre un grupo carboxilo y un grupo sulfhidrilo, con pérdida de una molécula de agua, Figura 8.22. En este tipo de enlace el carboxilo pierde la capacidad de ionización, por lo que el efecto que tiene la formación de este enlace sobre la solubilidad de la molécula es similar a lo analizado en el enlace éster. El tioéster es un tipo de enlace que se clasifica como de alta energía o macroérgico. Se lo conoce también como tioléster.



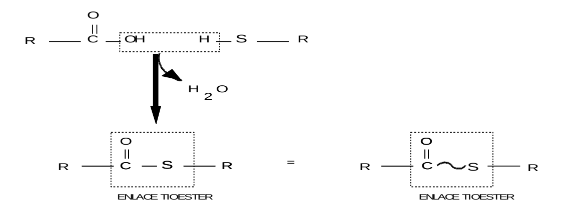


Figura 8.22. Formación de un tioléster.

8.3.11 Unión anhídrido

Es un enlace covalente entre dos grupos ácidos. Pueden ser dos ácidos carboxilos, lo cual no es común dentro de los compuestos biológicos. Los más comunes son los que se establecen entre un grupo carboxilo y un ácido fosfórico o bien entre dos ácidos fosfóricos, Figura 8.23. La unión de dos ácidos fosfóricos a través de un enlace anhídrido lleva el nombre de pirofosfato, se suele representar en forma simplificada como PP.



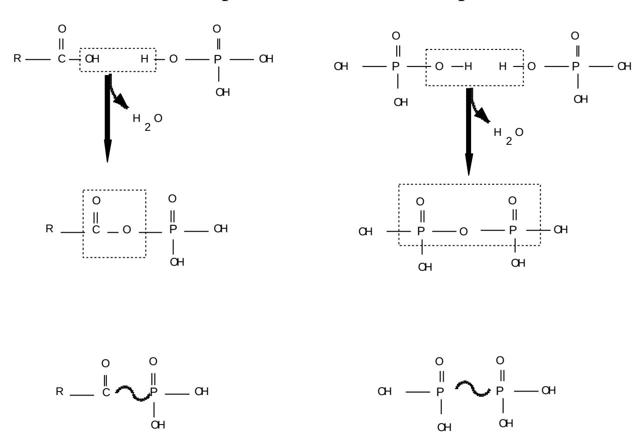


Figura 8.23. Formación de un anhídrido de ácido.



8.3.12 Derivados halogenados

La sustitución de un hidrógeno en un hidrocarburo por un halógeno genera este tipo de compuestos.

Si bien no se hallan presente en las moléculas sintetizadas por los organismos vivos, si son de importancia en muchas moléculas sintéticas utilizadas como fármacos.

La nomenclatura lleva el nombre del hidrocarburo con el nombre del halógeno indicando la ubicación en la cadena (Figura 8.24, Figura 8.25). CH_3-CH_2-Cl

Figura 8.24: cloroetano

$$CH_3-CH-Cl-CH_3$$

Figura 8.25: 2-cloro propano

8.4. Isomería

Se entiende por isomería al fenómeno por el cual dos moléculas con igual fórmula molecular pueden diferir en su fórmula estructural. Así, definimos isómeros a dos moléculas con igual fórmula molecular y diferente estructura.

Existen diferentes tipos de isómeros que básicamente podemos clasificar en dos grupos

- Isómeros estructurales.
- Isómeros espaciales o esteroisómeros.

Dos moléculas son isómeros estructurales si difieren en la ubicación de sus sustituyentes, la forma de la cadena carbonada o el grupo funcional. Son por su parte isómeros espaciales si tienen los mismos grupos pero difieren en la orientación de los mismos en el espacio.

Los isómeros estructurales se pueden subdividir en:

- Isómeros de cadena.
- Isómeros de posición.
- Isómeros de grupo funcional.

8.4.1 Isómeros estructurales

Isómeros de cadena

Dos moléculas son isómeros de cadena si tienen diferencias en la longitud o distribución de la cadena carbonada.

Veamos la estructura del ácido-3,4-dimetil nonanoico, cuya fórmula molecular es $C_{11}H_{22}O_2$ y su fórmula estructural se ve en la Figura 8.26

$$CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}-CH_2-COOH$$

Figura 8.26. Ácido-3,4-dimetil nonanoico.

Si la comparamos con el ácido-4-etil nonanoico, cuya fórmula molecular es $C_{11}H_{22}O_2$ y su fórmula estructuravemos en la Figura 8.27

$$CH_3 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - \underset{\underset{CH_3}{|}}{\underset{CH_2}{|}}{CH} - CH_2 - CH_2 - COOH$$

Figura 8.27. Ácido-3,4-dimetil nonanoico.

Vemos que si bien las fórmulas estructurales son diferentes, sus fórmulas moleculares son las mismas, es decir el tipo y cantidad de átomos de cada tipo no difieren. Como la diferencia se halla fundamentalmente en la cadena carbonada, decimos que entre si que el ácido-3,4-dimetil nonanoico es un isómero del ácido-4-etil nonanoico.

Isómeros de grupo funcional

Dos moléculas son isómeros estructurales de grupo funcional si difieren fundamentalmente en el grupo funcional que poseen, mientras que su fórmula molecular es la misma.

Veamos el ejemplo del ácido nonanoico, cuya fórmula molecular es $C_9H_{18}O_2$ y su fórmula estructural vemos en la Figura 8.28

$$CH_3 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - COOH$$

Figura 8.28. Ácido nonanoico

Comparemos al ácido nonanoico con 1-hidroxi-3-nonanona, cuya fórmula molecular es $C_9H_{18}O_2$ y su fórmula estructural vemos en la Figura 8.29

$$CH_3 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - \underset{O}{\overset{}{\underset{||}{C}}} - CH_2 \;\; CH_2OH$$

Figura 8.29. 1-hidroxi-3-nonanona

Ambas estructuras tiene la misma fórmula molecular ($C_9H_{18}O_2$), sin embargo la fórmula estructural difiere fundamentalmente en el grupo funcional. Mientra el ácido nonanoico tiene una función carboxilo, el 1-hidroxi-3-nonanona, tiene una función cetona y un alcohol. Se dice que entre ellas son isómeros de grupo funcional.

Isómeros de posición

Se conocen como isómeros de posición a dos moléculas que teniendo la misma fórmula molecular difieren en la posición de sus sustituyentes.

Veamos la comparación del compuesto ácido-3,4-dimetil nonanoico, cuya fórmula molecular es $C_{11}H_{22}O_2$ y su fórmula estructural vemos en la Figura 8.30

$$CH_3 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - \underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}} - \underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}} - CH_2 - COOH$$

Figura 8.30. Ácido-3,4-dimetil nonanoico

El compuesto ácido-3,7-dimetil nonanoico que vemos en la Figura 8.31,tiene la fórmula molecular $C_{11}H_{22}O_2$, que es la misma que el compuesto de la Figura 8.30. Por lo tanto por tener igual fórmula molecular pero diferir en la fórmula estructural, solo por la posición de sus grupos metilos, decimos que son isómeros de posición.

$$CH_3 - CH_2 - \underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}} - CH_2 - CH_2 - CH_2 - \underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}} - CH_2 - COOH$$

Figura 8.31. Ácido-3,7-dimetil nonanoico

8.4.2 Esteroisómeros

Carbono asimétrico

Un carbono es asimétrico o quiral cuando tiene sus cuatro valencias unidas a grupos diferentes. En la Figura 8.32, el carbono 3 y el carbono 7 son carbonos asimétricos.

$$CH_3 - CH_2 - \underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}} - CH_2 - CH_2 - CH_2 - \underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}} - CH_2 - COOH$$

Figura 8.32. Estructura química con carbonos asimétricos

No lo son los carbonos: 2,4,5,6,8 y 9. Estos tienen al menos 2 hidrógenos, lo que hace que no sean carbonos asimétricos.

Cuando dos moléculas tienen un carbono asimétrico pueden presentar dos esteroisómeros conocidos como enantiómeros

Isómeros ópticos

Dos moléculas son isómeros ópticos cuando tienen la propiedad de desviar el plano de la luz polarizada en diferente grado. Existen diferentes tipos de isómeros ópticos, entre ellos los enantiómeros.

Enantiómeros

Son isómeros ópticos que rotan la luz polarizada en igual ángulo pero en sentido contrario. Ambos son imágenes especulares no superponibles, es decir que podemos considerar que uno es la imagen en un espejo del otro. A pesar que los grupos unidos al carbono asimétrico son los mismos no se pueden superponer y por ende son diferentes. La única diferencia física es la rotación del plano de la luz polarizada en sentidos contrario e igual magnitud. Esta propiedad es de poca importancia en la química biológica. Sin embargo, son muy importantes sus propiedades químicas. Dentro de los organismos vivos un enantiómero puede realizar ciertas

reacciones y el otro no.
Veamos el 1-cloro etanol. Esta molécula tiene el carbono 1 que es asimétrico y por lo tanto puede existir en dos formas espaciales que se identifican con la letra L y D. La asignación de las letras L y D excede a los límites de este desarrollo. Cabe resaltar que L y D no es sinónimo de levógiro y dextrógiro. Por otra parte los dos enantiómeros tiene la propiedad de rotar la luz polarizada en sentidos contrarios. Al isómero que rota la luz hacia la derecha se lo llama dextrógiro o (+) y al que rota hacia la izquierda levógiro o (-). Es importante tener en cuenta que existen todas las combinaciones posibles de L-D y (+) y (-), no necesariamente tener que ser el isómero L la forma (-) y el isómero D la forma (+). La Figura 8.33 ilustra este tipo de isomería con el compuesto 1-cloro etanol.

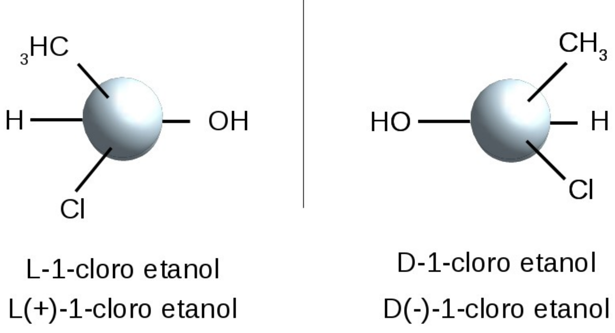


Figura 8.33. Enantiómeros del cloro etanol

Si bien asignar a los enantiómeros las clasificaciones L y D, la forma R-S es más sencilla y es la que está siendo utilizada debido a su falta de ambigüedad. Para caracterizar cada forma, se selecciona el carbono asimétrico y se analiza el peso atómico de los átomos unidos al cabono quiral, luego se coloca hacia atrás el átomo de menor peso molecular, de manera que solo veamos el los tres enlaces restantes. Finalmente se sigue el sentido de los átomos unidos de mayor a menor peso atómico. Si el sentido es horario, se le asigna la denominación R y si es en sentido antihorario, la denominación S, Figura 8.34.

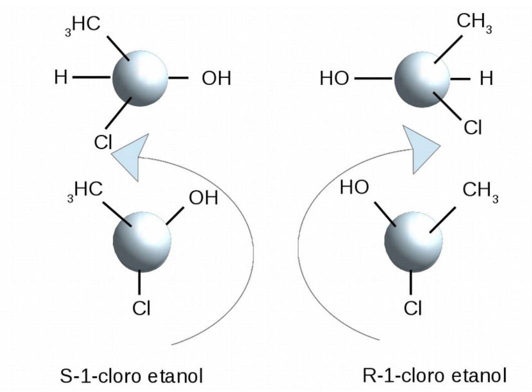


Figura 8.34. Forma R y S de dos enantiómeros

A la izquierda de la Figura 8.34 observamos uno de los enantiómeros de 1-cloro etanol en un formato pseudotridimensional. El H es el átomo de menor peso, por ello giramos la molécula

hacia la izquierda de manera que el H quede detrás del átomo de C representado por la esfera celeste. En esta distribución vemos que si seguimos el orden de peso atómico decreciente de átomos unidos al carbono asimétrico: Cl, O, C, este sentido indicado por la flecha de la figura inferior izquierda es en sentido contrario a las agujas del reloj, de allí su configuración S y su nombre S-1-cloro etanol. Con el mismo razonamiento se llega al R-1-cloro etanol.

Isómeros geométricos

Se denomina así a la isomería que surge como consecuencia de la presencia de dobles enlaces y la unión de dos grupos químicos diferentes en cada carbono de la doble ligadura. Como el doble enlace no puede rotar, la posición de los grupos no puede cambiar. De esta manera se presentarán dos distribuciones: cis y trans. Se considera trans cuando los grupos iguales están a ambos lados del doble enlace y cis si están del mismo lado.

$CH_3 - CH_2 - CH_2$ \ / $CH_2 - CH_3$
C = C
/ \
H H

Figura 8.35 cis-3-hepteno

La Figura 8.35 muestra el compuesto 3-hepteno, cuya fórmula molecular es C_7H_{14}. Por otra parte la Figura 8.36 muestra otra estructura cuyo nombre también es 3-hepteno y coincide en fórmula molecular

$CH_3 - CH_2 - CH_2$ \ / H
C = C
/ \
H $CH_2 - CH_3$

Figura 8.36: trans-3-hepteno

Si se observan ambas figuras, difieren en la distribución de los grupos en torno al doble enlace, siendo la estructura que tiene los grupos iguales al mismo lado el isómero cis y la que los tiene en lados contrarios, el isómero trans.

Isomería conformacional

Se llaman confórmeros a las diferentes formas que puede tomar una molécula como consecuencia de la posibilidad de rotación de los enlaces simples. Los diferentes confórmeros son interconvertibles con escaso aporte de energía.

8.4.3 Práctica

Escribir las fórmulas estructurales, taquigráfica y molecular de los siguientes compuestos:

[179]) butano
[180]) 2-metilbutano
[181]) 2,2-dimetil butano
[182]) 2-metil-1-buteno
[183]) 2-octanol

---

179. CH_3 CH_2 CH_2 CH_3
180. CH_3 CH_2 (CH_3) CH_2 CH_3
181. CH3 CH_2 $(CH_3)_2$ CH_2 CH_3
182. CH2= CH (CH3) CH2 CH3
183. CH_3 CH(OH) CH_2 $CH_2CH_2CH_2$ CH_2 CH_3

[184]) hexanal
[185]) ácido-3-metil decanoico
[186]) propanodial
[187]) 1,2,3-propanotriol
[188]) 3,3,4,4-tetrametil-1-octen-5-ol
[189]) metil-ciclohexano
[190]) 2-metil-2-hidroxi-3-heptanona
[191]) 3-pentenal
[192]) dimetilamina
[193]) propanamida
[194]) 3-flúor hexano

---

184. $CH_3\ CH_2\ CH_2\ CH_2CH_2\ CHO$
185. $CH_3\,CH_2\,CH_2\,CH_2CH_2CH_2\ CH_2\ CH(CH_3)\ CH_2\,COOH$
186. $CHO\ CH_2\,CHO$
187. $CH_2(OH)CH(OH)\ CH_2(OH)$
188.

$$CH_2=CH-\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{C}}-\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{C}}-\overset{OH}{CH}-CH_2-CH_2-CH_3$$

189.

CH_3 (ciclohexano)

190.

$$CH_3-\overset{OH}{\underset{CH_3}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$$

191. $CH_3-CH=CH-CH_2-C\overset{\displaystyle O}{\underset{\displaystyle H}{\lessgtr}}$

192. $CH_3-\underset{H}{N}-CH_3$

193. $CH_3-CH_2-C\overset{\displaystyle O}{\underset{\displaystyle NH_2}{\lessgtr}}$

194. $CH_3-CH_2-\underset{F}{CH}-CH_2-CH_2-CH_3$

9. TERMODINÁMICA



La termodinámica estudia la energía y sus transformaciones, como así también los cambios de un sistema permitiendo determinar si esos ocurrirán o no, independientemente de la velocidad a la cual se produzcan los mismos.
Sistema: es toda porción del universo separada del resto, a través de límites reales o imaginarios (frontera), para sus estudio.
Universo: es todo lo que nos rodea, compuesto por materia y energía.
Medio ambiente: es la porción del universo, externa al sistema que interactúa con este último.

9.1. Tipos de sistemas

Los sistemas se pueden clasificar en abiertos, cerrados y aislados. Existen otros tipos de sistemas menos comunes.
Sistema abierto: es aquel que intercambia materia y energía a través de la frontera.
Sistema cerrado: es todo sistema que solo intercambia energía, permaneciendo constante la materia del mismo.
Sistema aislado: es aquel sistema que no intercambia materia ni energía. El único sistema aislado que existe es el universo, ya que este no podría intercambiar materia y energía con otro. En la práctica se puede lograr sistemas aproximadamente aislados.
Ejemplos: ¿Qué tipo de sistema es un animal de experimentación? La respuesta es depende donde se fije la frontera.
Si la frontera del sistema es la piel de animal, a través de la piel habrá intercambio de calor, a través de respiración entrará oxígeno y saldrá dióxido de carbono. Además el animal incorporará alimentos y eliminará orina y materia fecal, es decir que en el sistema (el animal) entrará y saldrá materia y energía. Por lo tanto se trata en este caso de un sistema abierto.
Si el animal lo consideramos dentro de un frasco cerrado, tomando en este caso la pared del frasco como frontera, el animal respirará, comerá los alimento que le hemos colocado dentro del recipiente, pero no entrará ni saldrá materia a través de las fronteras (el vidrio). En cambio sí intercambiará energía, entrará luz y saldrá calor producido por el animal. En este caso el sistema (frasco con rata) se comporta como un sistema cerrado.
Si la rata estuviera dentro de un termo de buena calidad y poder aislante, tomando las paredes del termo como frontera, a través de estas paredes no pasa materia ni energía (al menos en tiempos cortos), por lo tanto el sistema termo-rata se comporta aproximadamente como aislado. Es decir que un mismo sistema en combinación con otros puede ser considerado de diferentes maneras, de acuerdo donde están las fronteras.
La energía puede salir o ingresar de un sistema en dos formas: Calor y trabajo. Sin embargo en los sistemas abierto el ingreso o egreso de materia también implica ganancia o pérdida de energía, debido a la energía asociada a la materia.
Calor: Es energía que pasa de un sistema a otro cuando entre ellos hay una diferencia de temperatura. No es energía que se pueda almacenar; no se puede decir que un sistema tenga una determinada cantidad de calor. Se dice que es energía en tránsito y solo se manifiesta cuando hay una diferencia de temperatura. Representaremos al calor con la letra Q. Las unidades más comunes del calor son calorías (cal), kilocaloría (Kcal), Joule (J) y ergio (erg).
Por ejemplo si tenemos dos sistemas uno a 25° C y otro a 300 °C, el segundo tiene más

temperatura que el primero. Es incorrecto decir que tiene mas calor. Al interactuar ambos sistemas se producirá un pasaje de calor desde el sistema a 300 °C hacia el de 25°C. Este pasaje de calor puede hacerse por conducción, cuando ambos sistemas están en contacto, por ejemplo cuando toco un cuerpo a elevada temperatura pasa calor del cuerpo a mi mano por conducción.
Si los dos cuerpo no están en contacto, pero hay un tercer cuerpo que esta entre los dos y se mueve llevando el calor de uno a otro se dice que se produjo un pasaje por convección. Por ejemplo el aire fresco que se mueve desde un acondicionador de aire (cuerpo frío) hasta nuestro cuerpo (cuerpo a mayor temperatura).
Cuando el calor pasa sin necesidad de que exista un contacto físico o un tercer sistema, se dice que el pasaje se realizó por radiación. Este es el caso por el cual no llega calor del sol. Todas las radiaciones electromagnéticas emitidas por un cuerpo implican pérdida de energía como calor. Las más eficientes en transferir esa energía a otro cuerpo son las radiaciones infrarrojas y microondas. Por ello estas dos radiaciones son las más utilizadas a la hora de aumentar la temperatura de algún objeto.
Cuando un sistema gana o pierde calor, cambia su temperatura (ΔT). Este cambio de temperatura no solo depende del calor intercambiado sino también de la masa (m) y del calor específico (Cesp) del sistema. Estas magnitudes están relacionadas por la ecuación

$$Q = Cesp * m * \Delta T$$

ecuación 9.1

El Cesp es una constante e indica la cantidad de calor necesaria para cambiar la temperatura de 1 Kg o 1 g de sistema en un 1°C. Por ejemplo para el agua líquida el Cesp= 1 cal/g.°C, esto quiere decir que para elevar en 1°C la temperatura de 1 gramo de agua se requiere 1 cal.
Convencionalmente se considera que si un sistema libera calor, éste tiene signo negativo y se dice que el proceso es exotérmico. En caso que el sistema absorba calor, se le dará signo positivo y se dice que el proceso es endotérmico.
Si nuestro sistema es una vela encendida, este sistema evoluciona mediante un proceso exotérmico, ya que libera calor. En cambio un lata de cerveza recién sacada de la heladera, ira absorbiendo calor, por lo tanto se trata de un proceso endotérmico.
Trabajo: Otra forma de intercambia energía es a través del trabajo. Cuando durante la evolución se produce cambio en la posición de cuerpos del medio ambiente o cambio de la posición de las fronteras del sistema, se dice que se ha realizado o recibido trabajo. Convencionalmente el trabajo es negativo, cuando es realizado por el sistema y positivo cuando se realiza trabajo sobre el sistema a través del medio ambiente. Representaremos al trabajo con la letra W. Por tratarse de energía, tiene las mismas unidades que el calor y todas las formas de energía.
Existen diferentes formas de trabajo. En todos los casos el trabajo se calcula multiplicando la fuerza por la distancia

$$W = F * d$$

ecuación 9.2

Un caso especial de trabajo es cuando se levanta o baja un cuerpo en este caso la fuerza es el peso del cuerpo (P) que se puede calcular con la ecuación 2

$$P = m * g$$

ecuación 9.3

donde m es la masa del cuerpo y g la aceleración de la gravedad: 9,8 m/seg^2. El trabajo se calcula

entonces con la ecuación 9.4

$$W = m * g * h$$

ecuación 9.4

donde h es la altura vertical que se desplazó el cuerpo.
Potencia: es la velocidad a la que se realiza el trabajo. Se calcula con la ecuación 9.5

$$Pot = \frac{W}{t}$$

ecuación 9.5

La unidad más común de potencia es Joule/seg que se denomina Watt.
Energía interna: Es la energía que tiene almacenada un sistema bajo todas las formas, salvo aquellas que depende de la posición y ubicación del sistema, por ejemplo forma parte de la energía interna aquella almacenada en los enlaces químicos. Representaremos a la energía interna con la letra E.
Se puede calcular en un sistema el valor de la variación de energía interna: ΔE. Esta variación se calcula de manera diferente si se trata de un sistema abierto o cerrado.
Para un sistema cerrado:

$$\Delta E = Q + W$$

ecuación 9.6

Este es el enunciado matemático de la primer ley de la termodinámica.
Esta ley se puede enunciar de la siguiente manera: La energía de un sistema y el medio ambiente pueden cambiar de una forma a otra, pero no se puede crear ni destruir energía. Esto equivale a decir que una forma de energía, por ejemplo química, puede desaparecer, pero debe aparecer simultáneamente la misma cantidad de energía de otra forma, por ejemplo calor.
Como toda variación ΔE, puede ser cero, positiva o negativa. Como se calcula restando la energía final menos la E inicial. Resulta que si ΔE es positivo, el sistema tendrá más energía al final, si fuera negativa tendría menos energía al final, es decir el sistema perdió energía y de valer cero la diferencia, ambas energía son iguales.
Para un sistema abierto, que intercambia materia (Δm), al entrar o salir materia, está entrando o saliendo energía química, por lo tanto en este caso, para calcular la variación de energía interna:

$$\Delta E = Q + W + \Delta m$$

ecuación 9.7

Para un sistema vivo la energía se almacena como energía química, por lo tanto el ΔE en el hombre es energía almacenada como macromoléculas. Si ΔE es positivo quiere decir que se ha almacenado energía química, esto se refleja en aumento de peso. Si ΔE es negativo perderá peso. Por ejemplo si ΔE= -900 Kcal, significa que perdió energía que equivale a 100 g de lípidos ya que cada gramo de estos equivalen a 9 Kcal.
Segunda principio de la Termodinámica: cuando se transforma energía de una forma en otra, siempre una parte de la energía se transforma en calor.
Como consecuencia de este segundo principio, nunca se puede transformar en trabajo toda la energía producida. La eficiencia expresa cuanta de la energía producida se transforma en trabajo

$$eficiencia = \frac{trabajo\ \ realizado}{energía\ \ producida} * 100$$

ecuación 9.8

Ejemplo: un hombre de 80 Kg sube las escaleras de un edificio de 100 m en 4 minutos. Para ello genera 300000 Joules a través de sus reacciones químicas. Calcular W, Pot y eficiencia.
El trabajo producido lo podemos calcular con la fórmula planteada anteriormente
W= m.g.h= 80 Kg.9,8 m/seg2 . 100 m = 78400 J.
La potencia será
Pot = W/ t = 78400 J/240 seg = 327 Watt
Si calculamos la eficiencia considerando el trabajo realizado y la energía invertida
Eficiencia= W*100/energía producida= 78400 J * 100/300000 J= 26%
Significa que del 100% de energía producida solo el 26% fue utilizada para trabajo, por lo tanto el resto se libera como calor.
Entalpía: La representaremos con la letra H. Matemáticamente se define: H = E + P.V; donde E es energía interna, P la presión y V el volumen. Esta definición no tiene un significado físico claro. No es posible calcular un valor para la entalpía de un sistema en una dada situación, pero si se puede calcular la variación de entalpía durante un cambio o evolución: ΔH.
Cuando la evolución que sufre el sistema es a presión constante, la variación de entalpía es igual al calor intercambiado por el sistema.

$$\Delta H = Q$$

ecuación 9.9

ΔH= 0, Hfinal = Hinicial, no hay absorción ni liberación de calor
ΔH> 0, Hfinal > Hinicial, y el proceso es endotérmico.
ΔH<0, Hfinal < Hinicial, y el proceso es exotérmico.
En el caso de los sistemas vivos, la situación mas común es estudiar evoluciones a presión constante, por lo tanto el valor del ΔH, nos estará indicando el signo del calor y por lo tanto si el proceso que presenciamos es exo o endotérmico.
Entropía: Se define como el calor intercambiado dividido la temperatura del sistema.

$$S = \frac{Q}{T}$$

ecuación 9.10

El significado físico no es claro. Se puede calcular la variación de entropía de un sistema durante un cambio: ΔS. Esta variación de entropía esta relacionada con el grado de orden o desorden molecular de un sistema. Si:
ΔS= 0, Sfinal = Sinicial, no hay cambio en el orden del sistema.
ΔS> 0, Sfinal > Sinicial, en este caso el sistema se desordenó.
ΔS< 0, Sfinal < Sinicial, y el sistema se ordenó durante el proceso.
Es muy importante tener presente que el ΔS de por si no indica la espontaneidad de un proceso. Por ejemplo la síntesis de un proteína es un proceso espontáneo dentro de una célula, sin embargo es claro que formar una proteína a partir de sus aminoácidos es un proceso con clara disminución de la entropía, es decir aumento del orden dentro de la célula. Sin embargo si se calcula la

variación de entropía de la célula y su medio ambiente, se verá que la suma de ambas dará un valor positivo. Es decir que la entropía del universo aumento.
Energía libre: La representaremos con la letra G o F. Se calcula como con las otras variables de estado (E, H y S) su variación durante un proceso: ΔG. Como toda variación puede ser positiva, negativa o cero. Su signo, cuando estamos a presión y temperatura constante, indica la espontaneidad de un proceso. Si:
ΔG = 0, el sistema está en equilibrio.
ΔG > 0, el sistema ganó energía, lo que equivale a decir que es un proceso endergónico o no espontáneo. Es decir que todo proceso donde la variación de energía libre del sistema sea positiva no ocurrirá espontáneamente, para que pueda ocurrir deberá aportarse energía con otro proceso exergónico. La energía del proceso exergónico debe ser mayor que la del endergónico. Por ejemplo si el proceso endergónico requiere 8 Kcal, el exergónico que la provea podría tener por ejemplo -10 Kcal; 2 Kcal se liberarán como calor. Siempre se perderá una parte como calor, como lo establece el segundo principio de la termodinámica
ΔG < 0, el sistema perdió energía y se dice que es un proceso exergónico o espontáneo.
La variación de energía libre de un proceso se puede calcular conociendo los valores de la variación de entropía y entalpía además de la temperatura (ecuación 9.11), si esta es constante al igual que la presión.

$$\Delta G = \Delta H - T * \Delta S$$

ecuación 9.11

9.2. Termodinámica en los seres vivos

Veamos como podemos considerar a los sistemas vivos. Tomemos como sistema un hombre, se sobrentiende que todo lo que lo rodea será el medio ambiente. Se trata de un sistema abierto ya que intercambia materia (alimentos que ingiere, orina que excreta, sudor, dióxido de carbono que espira, etc) y energía (recibe calor a través de radiaciones y libera calor producido por sus reacciones químicas y realiza trabajo). Si cambiamos las fronteras, por ejemplo consideramos al hombre dentro de una habitación y esta es el límite de nuestro sistema, si la habitación está cerrada, se tratará de un sistema cerrado, ya que solo energía será intercambiada, posiblemente como calor (radiación) a través de los cristales de las ventanas, pero no materia si las ventanas y puertas están cerradas. Si en cambio nuestro sistema es el hombre junto al universo se tratará de un sistema aislado.
Un ser vivo es un sistema que tiende al ordenamiento, es decir que la variación de entropía es negativa. Este ordenamiento se logra con aporte de energía, esta energía el organismo la obtiene a partir de los enlaces químicos de los alimentos, especialmente a partir de los glúcidos y lípidos. Los organismos vivos no pueden utilizar como fuente energética al calor. Existen organismo como los vegetales que pueden utilizar la luz solar como fuente energética.

9.2.1 Estado de equilibrio

Se dice que un sistema esta en equilibrio cuando mantiene su composición constante sin intercambio de energía, es decir que su ΔG= 0. Un ejemplo de este tipo de sistema seria un termo ideal con agua a 60°C. El termo mantendrá la cantidad de agua y su temperatura sin necesidad de aportar energía.

9.2.2 Estado estacionario

un sistema se encuentra en este estado cuando mantiene su composición constante pero el ΔG no

es cero. Es decir que gasta energía para mantener su composición. Por ejemplo una cafetera que mantiene el café a temperatura constante, para lograrlo necesita gastar energía.
Los seres vivos son sistema en estado estacionario, dado que mantienen su estructura gracias al aporte de energía externa. Cuando un organismo vivo muere, deja de existir aporte de energía y comienza la desorganización de sus estructuras, tendiendo al estado de equilibrio.
Por lo tanto se deduce que el estado de equilibrio no es compatible con la vida, en cambio si lo es el estado estacionario.
Unidades: El cuadro siguiente muestra las unidades de las magnitudes que hemos visto según el sistema en el que se trabaja: cgs, sistema internacional (SI)

magnitud	cgs	SI	otro	equivalencia
calor: Q	ergio: erg	joule: J	caloría:Cal	$1J=10^7$ erg 1Cal= 4,2 J
Trabajo: W	ergio: erg	joule: J	caloría:Cal	$1J=10^7$ erg 1Cal= 4,2 J
E	ergio: erg	joule: J	caloría:Cal	$1J=10^7$ erg 1Cal= 4,2 J
H	ergio: erg	joule: J	caloría:Cal	$1J=10^7$ erg 1Cal= 4,2 J
G	ergio: erg	joule: J	caloría:Cal	$1J=10^7$ erg 1Cal= 4,2 J
S	ergio/°K	joule/°K	caloría/°K	

Como se puede ver las unidades son sencillas; Q, W, E, H y G son todas formas de energía. Entropía solo tiene unidades diferentes.

10. COMPLEJIDAD DE LOS ORGANISMOS VIVOS

10.1. Complejidad de los organismos vivos

Los organismos vivos son sistemas materiales, obviamente heterogéneos. Las principales diferencias con cualquier otro sistema material son:

* Complejidad.
* Capacidad de autogenerar uno o más sistemas de características similares.

A continuación se muestran dos esquemas; en primer lugar un sistema material inanimado (Figura 10.1)

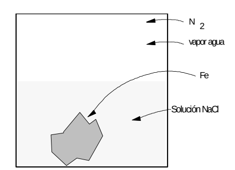


Figura 10.1. Un sistema material sin vida

y en segunda lugar una célula de una mitocondria con sólo algunos de sus procesos bioquímicos (Figura 10.2).

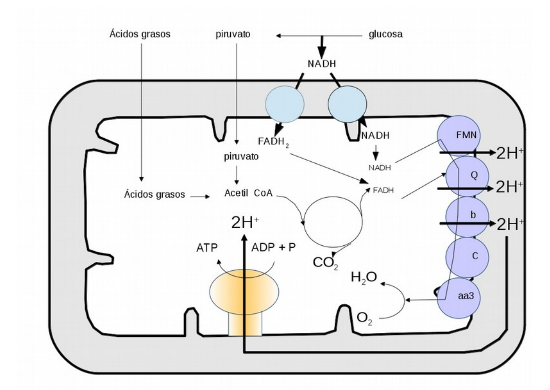


Figura 10.2. Algunos procesos químicos que ocurren en la mitocondria de un ser vivo

En el segundo caso sólo se muestra una parte del sistema vivo, en lo que se refiere a los sistemas de lanzaderas y la cadena respiratoria, temas que veremos más adelante. De la comparación de ambos esquemas surge la gran complejidad que caracteriza a los organismos vivos.

Por otro lado los organismo vivos son capaces de crecer y reproducirse obteniendo su energía y los recursos materiales del medio exterior. Todo organismo vivo debe incorporar desde el exterior moléculas que le servirán para construir estructuras u obtener energía. Las moléculas que obtiene del exterior las llamamos nutrientes y las moléculas que construye constituyen las reservas energéticas y las estructuras de sostén y funcionamiento del organismo vivo.

En el siguiente esquema se muestra algunas interrelaciones en forma simple entre el medio interno y externo de los organismos vivos (Figura 10.3).

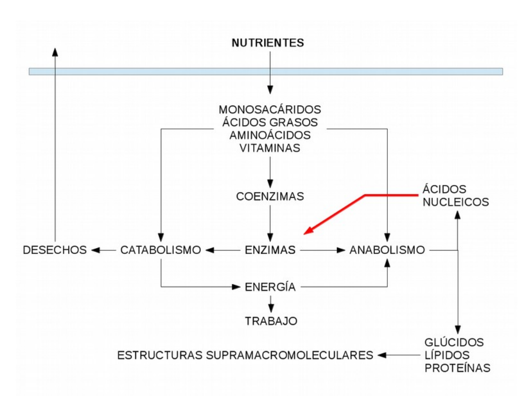


Figura 10.3. Interacción entre el interior y el exterior de un ser vivo.

Los organismos vivos están aislados del medio exterior por una membrana plasmática. A través de ella se producen complejas interacciones: absorción de nutrientes, salida de desechos, movimiento, conocimiento de cambios en el medio circundante.

Los NUTRIENTES son moléculas que los organismos vivos adquieren del medio externo. Lo nutrientes básicos de los organismos vivos son los glúcidos, lípidos, proteínas y ciertas moléculas llamadas vitaminas y minerales. El ingreso de los glúcidos, lípidos y aminoácidos se hace en general en forma de moléculas pequeños: monosacáridos, ácidos grasos y aminoácidos. Se suman a estas sustancias el agua y el oxígeno.

Dentro de los glúcidos las moléculas más pequeñas son los monosacáridos. Las proteínas están formadas por unidades de menor tamaño llamadas aminoácidos y los lípidos contienen en su estructura casi como una constante a los ácidos grasos. A partir de monosacáridos, ácidos grasos y aminoácidos se producen reacciones químicas llamadas en conjunto catabolismo cuyo producto principal es la energía, obteniéndose además productos de desecho que serán excretados al medio exterior a través de la membrana plasmática.

Los monosacáridos, aminoácidos y ácidos grasos pueden participar también en un gran número de reacciones llamadas anabolismo. Para estos procesos se utiliza la energía aportada por el catabolismo y el proceso es acelerado por la presencia de moléculas específicas llamadas enzimas. Estas últimas en ciertos casos requieren de la presencia de coenzimas que se originan de las vitaminas que fueron incorporadas como nutrientes. Como producto del anabolismo se producen lípidos, glúcidos y proteínas que pueden cumplir función de reserva o formar parte de estructuras supramacromoleculares. Llamamos con este último término a toda estructura formada por unión de moléculas de origen glucídico, proteico y lipídico, como por ejemplo los ribosomas y las membranas.

Lo más llamativo de los organismos vivos es la presencia de moléculas conocidas como ácidos nucleicos que no son parte de los nutrientes sino moléculas que son transferidas desde otro organismo vivo. Sin esta transferencia no hay posibilidad de originar otro organismo vivo. En estas moléculas se halla la información, conocida como información genética, escrita con reglas muy precisas conocidas como código genético. Esta información permite construir precisamente para cada organismo vivo sus enzimas, que construirán todas las moléculas necesarias para mantener el proceso de vida, obteniendo la energía necesaria y construyendo las estructuras moléculas, macromoléculares y supramacromoleculares adecuadas para cada individuo.

11. BIOENERGÉTICA

11.1. Organismos autótrofos y heterótrofos

Los organismos vivos realizan básicamente tres tipos de procesos que requieren energía, es decir procesos endergónicos (Figura 11.1). Sin la realización de ellos es imposible el mantenimiento de la estructura y función de estos organismos. Estos procesos son:

Biosíntesis o construcción de moléculas complejas a partir de moléculas de menor peso molecular.

Transporte activo: movimiento de moléculas en contra de un gradiente electroquímico-

Movimiento: cambio de posición de estructuras respecto de otras.

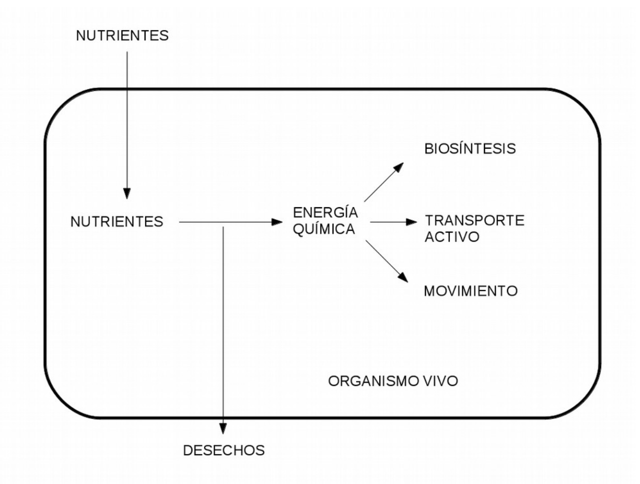


Figura 11.1. Relación entre los nutrientes y los proceso endergónicos de un organismo vivo.

La bioenergética es el estudio del flujo de energía dentro de los organismos vivos, evaluando cuales son los procesos que la liberan y la utilizan y los mecanismos involucrados.

Los organismos vivos básicamente obtienen la energía de dos fuentes: el sol (organismos autótrofos) o de moléculas de otros organimos vivos (organismos heterótrofos).

Llamamos nutriente a toda molécula que incorpora un organismo vivo con fines energéticos y/o estructurales y desecho a aquellas moléculas generadas por el organismo vivo a partir de los nutrientes y que carece de utilidad dentro del organismo. En general los desechos de un organismo, son nutrientes de otros. Por ejemplo, el hombre es heterótrofo y libera como desecho dióxido de carbono que es un nutriente esencial para las plantas, que son autótrofos. Por otra parte las plantas liberan como desecho de sus procesos al oxígeno que es nutriente de los heterótrofos. La Figura 11.2 muestra la relación entre ambos tipos de organismos.

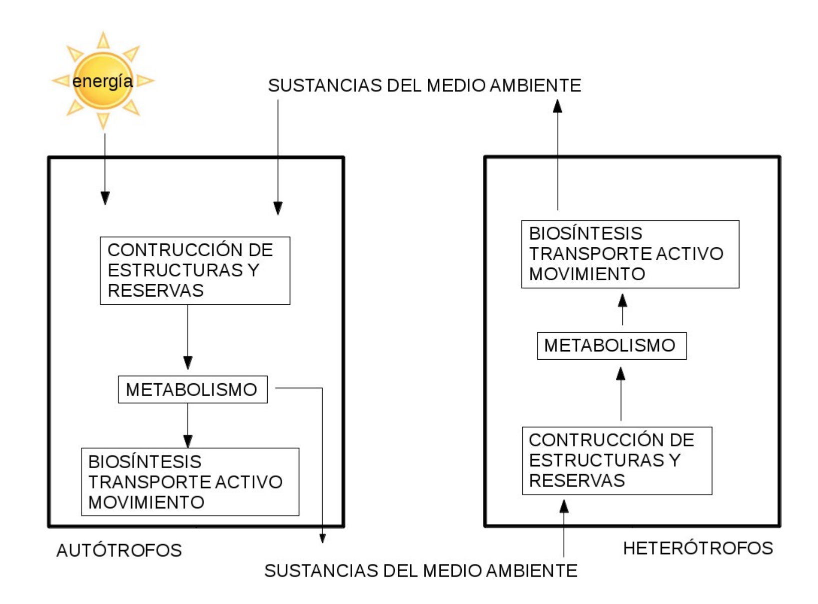


Figura 11.2. Relación entre autótrofos y heterótrofos

Dentro de los organismos vivos básicamente hay dos tipos de reacciones, las que liberan y las que consumen energía.

11.2. Reacciones exergónicas y endergónicas

Toda reacción química al producirse tiene un intercambio de energía. Las reacciones pueden ganar energía, éstas se llaman reacciones endergónicas o no espontáneas. Estas reacciones no ocurren si no se les suministra la energía requerida. Las reacciones endergónicas se identifican porque tiene una variación de energía libre positiva (ΔG positiva). Las reacciones cuyo ΔG es positivo no ocurren espontáneamente hacia la derecha, sino que ocurren hacia la izquierda.

Las reacciones que al producirse liberan energía son reacciones exergónicas o espontáneas y se producen sin necesidad de aportarles energía. Estas reacciones se identifican porque al producirse tienen variación de energía libre negativa (ΔG negativa).

Cuando una reacción está en equilibrio, las velocidades de reacción directa e inversa son iguales, manteniéndose constantes las concentraciones de reactivos y productos. Una reacción en equilibrio tienen ΔG cero.

Además de clasificar a las reacciones por el criterio anterior, podemos clasificarlas según la reacción genere moléculas de mayor peso molecular (reacción anabólica) o las que generan moléculas de menor peso molecular (reacciones catabólicas).

11.3. Anabolismo y catabolismo

Las reacciones químicas de una célula las podemos dividir en dos grupos: anabolismo y catabolismo, Figura 11.3. Las reacciones catabólicas son aquellas en las que se destruyen macromoléculas, liberándose energía (son espontáneas, exergónicas y con ΔG negativo). En estas reacciones se producen moléculas de desecho a partir de las macromoléculas ingeridas como alimentos y se libera energía la cual se almacena en moléculas de ATP. Se entiende por reacción

anabólica aquella en que se sintetizan macromoléculas de reserva o estructurales. Son reacciones no espontáneas o endergónicas, con ΔG positivo. Esta reacciones en la célula normalmente toman energía de una molécula que posee energía almacenada: el ATP. El ATP también se utiliza para realizar trabajo, por ejemplo la contracción muscular.

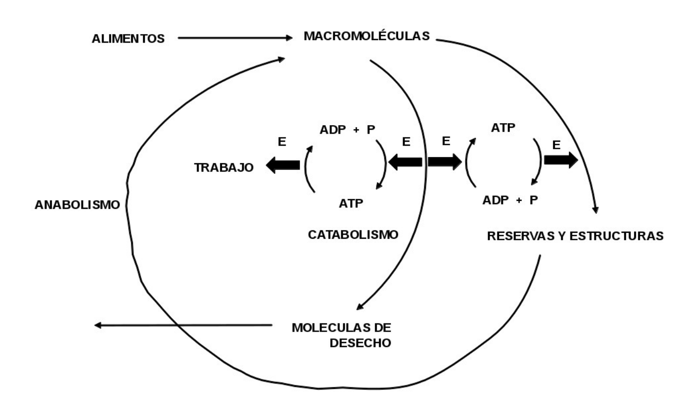


Figura 11.3. Relaciones entre anabolismo y catabolismo.

En el flujo de energía dentro de una célula juega un rol de capital importancia un cierto tipo de enlace que tiene mecanismos rápidos y sencillos de absorber y liberar energía. Estos enlaces tienen la particularidad de absorber energía cuando se forman y liberarla cuando se destruyen. Estos enlaces se conocen como enlaces macroérgicos y su formación-destrucción son procesos invertibles dentro de las células.

11.4. Enlaces macroérgicos

La energía liberada en las reacciones exergónicas en muchos casos es almacenada en enlaces de alta energía o macroérgicos para su utilización inmediata en procesos endergónicos. Si la energía no es utilizada se almacena y este proceso se realiza sintetizando macromoléculas de las familias de los lípidos y glúcidos. Cuando la energía es almacenada o utilizada en otros procesos siempre se pierde una parte de ella como calor (energía inútil para los organismos vivos).

Existen diferentes tipos de enlaces macroérgicos, cuya característica principal es que se pueden formar y romper con facilidad.

Los más importantes son:

1- Enlaces anhídridos: Este tipo de enlace se produce entre dos ácidos con pérdida de una molécula de agua. Existen dos tipos, entre una molécula de ácido fosfórico y un ácido carboxílicos con pérdida de una molécula de agua (Figura 11.4) o entre dos moléculas de ácido fosfórico (figura 11.2B). Los nucléotidos: UTP, CTP y GTP, tienen propiedades comparables a las del ATP.

2- Enlaces tioléster: Se produce entre un ácido carboxílico y un grupo sulfhidrilo con pérdida de una molécula de agua (Figura 11.4). Todas las moléculas que contienen coenzima A (CoA) tienen enlaces del tipo tioéster.

ENLACE ANHÍDRIDO

R-COOH + HO - P(OH)(=O) - OH → R-CO ~ O - P(OH)(=O) - OH

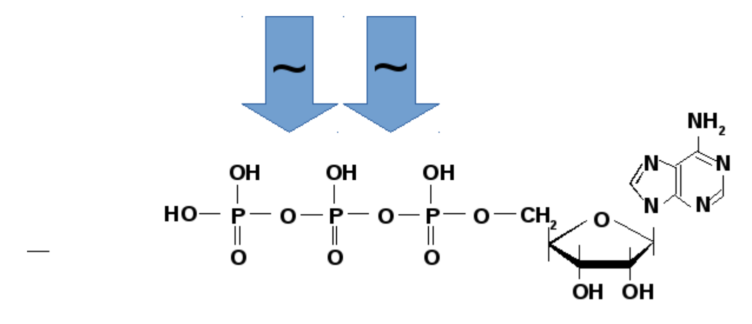
R-CO - O - P(OH)(=O) – OH + HO - P(OH)(=O) - OH → R-CO - O - P(OH)(=O) ~ P(OH)(=O) - OH

ENLACE TIOLÉSTER

R-COOH + HS - CoA → R-CO ~ S - CoA

Figura 11.4. Enlaces macroérgicos hallados en biomoléculas.

Los enlaces macroérgicos se encuentran presentes en muchos tipos de moléculas pero la más importante por la gran cantidad de reacciones en que participa es el ATP que posee dos enlaces macroérgicos. Su estructura se muestra en la Figura 11.5.



P ~ P ~ P - A

Figura 11.5. Estructura del ATP

Tienen enlaces macroérgicos todas las moléculas que contienen coenzima A (CoA), el fosfoenolpiruvato y la fosfocreatina.

11.4.1 Fosforilación e hidrólisis del ATP

Las moléculas de ATP se forman por un proceso denominado fosforilación, que se representa por la reacción

ADP + P ⟶ ATP

esta reacción es endergónica, y su ΔG° es aproximadamente 7 Kcal/mol, es decir que necesita 7 Kcal para formar un mol de ATP.
La rotura de este enlace se denomina hidrólisis del ATP y se puede representar

ATP ⟶ ADP + P

reacción exergónica cuyo ΔG° es cercano a -7 Kcal/mol.
La formación del ATP o fosforilación se puede llevar a cabo por dos mecanismos:
1- Fosforilación a nivel de sustrato
2- Fosforilación oxidativa.

11.4.2 Fosforilación a nivel de sustrato

Es un proceso el cual se produce fosforilación de ADP a ATP partiendo de la transferencia de un grupo fosfato de un sustrato determinado. En estas reacciones habitualmente se hidroliza un enlace macroérgico para formar otro de la molécula de ATP. Este tipo de fosforilación puede ocurrir en la células eucariotas tanto en el citoplasma como en la matriz mitocondrial. Por ejemplo en la reacción
1,3-difosfoglicerato + ADP → 3-fosfoglicerato + ADP
El ATP se forma con la energía generada en la hidrólisis del enlace anhídrido del 1,3-difosfoglicerato.

11.4.3 Fosforilación oxidativa

Es un proceso donde se forma ATP pero la energía surge de una seree de reacciones de oxidorreducción o rédox. La fosforilación oxidativa ocurre en la mitocondria de las células eucariotas o en la membrana plasmática de las células procariotas..

11.5. Oxidorreducción

11.5.1 Número de oxidación

Una reacción química es un proceso en el cual una o más sustancias dan origen a una o más sustancias diferentes. Las reacciones se pueden clasificar en diferente tipos, las reacciones de oxidorreducción son un tipo especial de mucha importancia en los organismos vivos.
En una reacción de oxidorreducción o rédox las sustancias intervinientes modifican su número de oxidación.
El número de oxidación es un número que nos permite distinguir la cantidad de electrones ganados o perdidos en una reacción química. En la química biológica en general no hay ganancia o pérdida de electrones sino mayor o menor pertenencia a un átomo.
Formas de cálculo para moléculas inorgánicas
Una forma sencilla especialmente para moléculas pequeñas es seguir algunas reglas sencillas:
1- El hidrógeno combinado tiene número de oxidación +1 con excepción de hidruros metálicos en que tiene -1.
2- El oxígeno combinado tiene número de oxidación -2 con excepción de los peróxidos en los cuales tiene -1.
3- Todo elemento no combinado tiene número de oxidación 0.

4- La suma de los números de oxidación de los átomos en una especie química es igual a la carga neta de la estructura en cuestión.
Ejemplos
a- Calcular el número de oxidación de S. Como es un elemento el número de oxidación es 0.
b- Calcular el número de oxidación del S en el sulfato: $SO_4^{=}$. La suma de los números de oxidación debe dar -2, que es la carga neta del anión en cuestión. Llamamos x al número de oxidación del S y como el del oxígeno es -2, se debe multiplicar por 4, debido a la cantidad de átomos.
Por lo tanto: $-2 = x + 4 * (-2)$
de donde resulta $x = +6$
c- Calcular el número de oxidación del cloro en la molécula de Cl_2. El número de oxidación del Cl es 0, ya que el cloro se halla como sustancia simple.
d- calcular el número de oxidación del S en la molécula de SO_3. La molécula tiene carga neta cero. La suma de los números de oxidación del azufre (x) y de los tres átomos de oxígeno (-6) debe dar como resultado cero. Por lo tanto el número de oxidación del azufre es +6.
$0 = x + 3 * (-2)$
$x = +6$
e- Calcular el número de oxidación del N en el NO_3^-. El ion tiene carga neta -1. La suma de los números de oxidación del nitrógeno (x) y de los tres átomos de oxigeno (-6) debe dar como resultado -1. Por lo tanto el número de oxidación del nitrógeno +5.
$-1 = x + 3 * (-2)$
$x = +5$
f- Calcular el número de oxidación del S en el H_2SO_4. La molécula tiene carga neta cero. La suma de los números de oxidación del azufre (x), de los cuatro átomos de oxígeno (-8) y de los dos átomo de hidrógeno (+2) debe dar como resultado cero. Por lo tanto el número de oxidación del azufre es +6.
$0 = x + 4 * (-2) + 2 * (+1)$
$x = +6$
Este método de cálculo es aplicable fundamentalmente a moléculas pequeñas, pero se torna inadecuada para el estudio de los números de oxidación en moléculas biológicas donde la cantidad de átomos es muy grande y pueden existir en la misma molécula sectores que se oxidan y otros que se reducen. En este caso es conveniente analizar las estructuras electrónicas de la molécula, teniendo en cuenta que en los átomos existen electrones de valencia, electrones enlazantes y electrones no enlazantes. Además se debe tener presente que los electrones enlazantes en un enlace covalente estará desplazados hacia el átomo más electronegativo. Diremos que los electrones pertenecen al átomo más electronegativo en un enlace covalente, aun cuando los electrones se están compartiendo. A estos electrones los llamaremos electrones ganados.
Para el cálculo del número de oxidación se puede aplicar la siguiente fórmula
número de oxidación = (electrones de valencia) - (electrones no enlazantes) - (electrones ganados)
Llamamos electrones de valencia a aquellos que tiene el átomo en su estado elemental en su último nivel electrónico. Los electrones no enlazantes son aquellos electrones de la capa de valencia que no participan en una unión química y los electrones ganados aquellos electrones de un enlace covalente que se hallan más próximos al átomo como consecuencia de la

diferencia de electronegatividad con el átomo que se halla unido. En el caso que los electrones sean compartidos por átomos de igual electronegatividad, se considera que cada átomo se apropia de la mitad de electrones. A continuación se muestra la estructura electrónica del ioduro de hidrógeno.

Figura 11.6. Ioduro de hidrógeno

La electronegatividad del iodo es mayor que la del hidrógeno, por esta razón los dos electrones que se hallan uniendo covalentemente al I con el H se considera que pertenecen al I. Por lo tanto el número de oxidación de ambos elementos siguiendo la fórmula anterior sería
I: 7 - 6 -2 = -1
H: 1-0-0 = +1
Analicemos el caso del dióxido de carbono, cuya estructura es la siguiente:

Figura 11.7. Dióxido de carbono

El oxígeno es más electronegativo que el carbono, por lo tanto los electrones enlazantes están asignados al oxígeno.
El número de oxidación para ambos elementos es:
C: 4 -0 - 0 = +4
O: 6 -4 - 4 = -2
Para moléculas más complejas la regla es válida. Por ejemplo analicemos la fórmula del piruvato. En la Figura 11.8 se muestra la estructura desarrollada de este compuesto, indicándose la numeración de los carbonos y a la derecha su estructura de Lewis, donde con puntos negros se representan los electrones de valencia del C, en rojo del oxígeno y en azul los del hidrógeno.

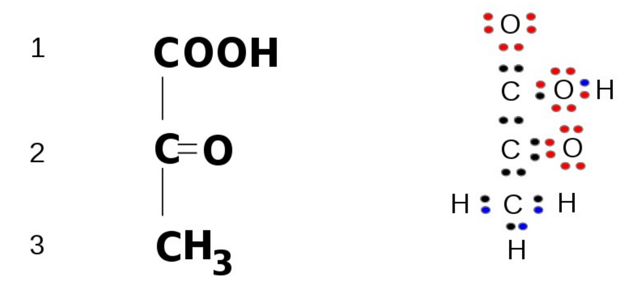


Figura 11.8. Estructura química de un compuesto orgánico

Nos encontramos con tres carbonos que por la cantidad de oxígeno e hidrógeno podemos concluir que el carbono 3 es el más reducido. Calculemos para cada uno de ellos el número de oxidación sabiendo que la electronegatividad del hidrógeno es menor que la del carbono y esta menor que la del oxígeno. Para el carbono 1, tenemos 4 electrones de valencia, ningún no enlazante y 1 ganado ya que en el enlace C-C al ser la electronegatividad igual consideramos que del par electrónico, un electrón pertenece a cada átomo de carbono. Así el número de oxidación del C1 es +3.
C1: 4 - 0 - 1 = +3
Para el C2, tenemos 4 electrones de valencia, ninguno no enlazante y dos electrones ganados ya que son 4 los electrones compartidos entre átomos de carbono de igual electronegatividad. Asi el número de oxidación del C2 es +2
C2: 4 - 0 - 2 = +2
por último el C3, tiene 4 electrones de valencia, ninguno no enlazante y 7 ganados: 6 a los hidrógenos y uno por la unión con el carbono.
C3: 4 - 0 - 7 = -3

11.6. Oxidación y reducción

Se define oxidación a un proceso en el se produce pérdida de electrones por una especie química. Este fenómeno se evidencia por un aumento en el número de oxidación. Debido a que en el análisis de los procesos de oxidorreducción calcular los números de oxidación de todos los átomos de una molécula biológica sería un trabajo interminable por la cantidad de átomos que la constituyen, plantearemos una forma sencilla y rápida. Además de perderse electrones y por ende aumentar el número de oxidación, cuando se produce este fenómeno se puede producir alguno de estos eventos sobre la molécula reaccionante:

- Pérdida de átomos de hidrógeno.
- Ganancia de átomos oxígeno.
- Pérdida de carga negativa.
- Ganancia de carga positiva.

La reducción de una especie química es la ganancia de electrones. Sobre la estructura de la molécula se observan además algunos de los siguientes cambios:

- Ganancia de átomos de hidrógeno.
- Pérdida de oxígeno.
- Ganancia de carga negativa.
- Pérdida de carga positiva.

Si bien son varios los cambios que caracterizan a cualquiera de estos dos procesos, no siempre están presentes. El proceso que siempre esta presente en es la ganancia o pérdida de electrones. Como se ve en el ejemplo siguiente, la molécula de NADH que se encuentra a la izquierda de la ecuación tiene un hidrógeno en su estructura que a la derecha no lo presenta. A su vez, durante la reacción, la molécula a ganado una carga positiva y perdido dos electrones; se puede decir que la molécula de NADH se oxido a NAD^+

$$NADH \rightarrow NAD^+ + H^+ + 2e^-$$

En cambio en el ejemplo siguiente la molécula de HCl también pierde un hidrógeno, pero simultáneamente gana carga negativa, sin pérdida visible de electrones

$$ClH \rightarrow Cl^- + H^+$$

vemos en este caso que existen algunos cambios que indicarían reducción y otros oxidación. En este caso se trata de una reacción ácido base de protólisis o liberación de hidrogeniones.
En la reacción siguiente presenta una reducción

$$FAD + 2H^+ + 2e^- \rightarrow FADH_2$$

Como se puede ver, la molécula de FAD ha ganado dos hidrógenos y dos electrones, por lo tanto se ha reducido a $FADH_2$.

11.7. Reacciones redox

Debemos tener presente que es imposible la existencia de electrones en estado libre y por ende los electrones deben estar siempre ligados a una molécula. Esto exige que si una molécula se oxida perdiendo electrones, simultáneamente exista otra molécula que se reduzca, ganando electrones. Nunca encontraremos una reacción de oxidación o reducción solitaria, sino que deben ocurrir simultáneamente ambos fenómenos, produciéndose una reacción de oxidorreducción o rédox. En el ejemplo siguiente se muestra este tipo de reacción utilizando los dos ejemplos dados anteriormente:

$$NADH \rightarrow NAD^+ + H^+ + 2e^-$$

$$FAD + 2H^+ + 2e^- \rightarrow FADH_2$$

$$NADH + FAD \rightarrow NAD^+ + FADH_2$$

En esta reacción se puede decir que le NADH se oxida a NAD^+, mientras que simultáneamente el FAD se reduce a $FADH_2$. Tenemos en la reacción dos pares rédox : $NADH/NAD^+$ que es el par que se oxida y $FAD/FADH_2$, que es el par que se reduce. En cada par tenemos siempre dos formas químicas de la misma molécula; para el primer par $NADH/NAD^+$, el NADH es la forma reducida mientras que la NAD^+ es la forma oxidada. Para el otro par, el FAD es la forma oxidada, mientras que el $FADH_2$ es la forma reducida.
Note en el ejemplo anterior que la forma reducida de un par siempre se encontrará a la derecha en la reacción de reducción o a la izquierda en la reacción de oxidación. Lo contrario ocurre para la forma oxidada. Además la forma reducida siempre tendrá más cargas negativas, más hidrógenos o menos oxígenos que la forma oxidada del mismo par. Lo contrario ocurre con la forma oxidada respecto de la reducida.

11.8. Agente oxidante y reductor

En la reacción anterior se puede ver que el NADH al oxidarse permite que el FAD se reduzca (por darle sus electrones), por lo tanto se dice que el NADH es el agente reductor.
El FAD se reduce, para esto necesita sacarle electrones al NADH, es decir producir su oxidación, por lo tanto el FAD es el agente oxidante.

11.9. Potencial de reducción

Las sustancias tienen diferente tendencia a oxidarse o a reducirse. Por ejemplo el oxígeno tiene más tendencia a ganar electrones que el átomo de sodio, esto se debe a su estructura atómica y electronegatividad de los átomos que componen la especie química. Confrontando las sustancias de a pares se puede establecer un orden de fuerza a captar electrones, los que más

tendencia tengan a recibir electrones son las sustancias conocidas como oxidantes, mientras que las que tienen más tendencia a ceder serán reductores. En el ejemplo del oxígeno y el sodio, el oxígeno es más oxidante que el sodio, lo que equivale a decir que el sodio es más reductor que el oxígeno.
Con el fin de establecer la tendencia a reducirse y oxidarse de las diferentes sustancias, se confrontaron cada una de ellas con el hidrógeno, al cual se lo tomó como referencia. De acuerdo a la mayor o menor tendencia a reducirse se estableció lo que se llama el potencial de reducción, que se expresa en voltios y es un valor de signo positivo cuando la sustancia tiene más tendencia que el hidrógeno a reducirse, mientras que será negativo cuando tenga más tendencia a oxidarse que el hidrógeno. La forma en que se calcula este valor excede los límites establecidos por este libro. Al potencias de reducción se lo representa con la letra **E**.
Cuando se enfrentan dos pares rédox, esto es la forma oxidada y reducida de una sustancia, con otro par rédox, espontáneamente los electrones fluirán desde la sustancia con menor E, hacia la sustancia que tiene un E mayor.
No siempre que se enfrenten dos sustancias se producirá la reacción rédox.
Tomemos por ejemplo los pares
$FAD/FADH_2$ E = 0,05 Volt
$NADH/NAD^+$ E = -0,031 Volt
Si se enfrenta el FAD con el NADH, los electrones pasarán desde el NADH (forma reducida) hacia el FAD (forma oxidada). Note que una de las sustancias debe contener electrones (NADH) y otra tiene que poder recibir electrones (FAD).
Si por el contrario se enfrentan el $FADH_2$ y el NADH, ambas sustancias contiene electrones, están reducidos, por lo tanto no podrá producirse la reacción rédox, por faltar una sustancia que acepte los electrones (oxidante).
Lo mismo sucede si se mezclaran el NAD^+ con el FAD, ambas especies son las formas oxidadas, pueden recibir electrones, pero no hay sustancia que los entregue (reductor).
Si se enfrentan el $FADH_2$ y el NAD^+ si bien la primer sustancia contiene electrones y la segundo le faltan los electrones, tampoco se producirá la reacción rédox, ya que el $FADH_2$ tiene más tendencia a ganar el electrones que el NAD^+.

11.10. Energética de las reacciones rédox

Las oxidorreducciones como cualquier reacción tiene asociado una variación de energía libre. Esta variación de energía tiene el mismo significado que en otras reacciones.
Si ΔG es negativo: reacción espontánea, exergónica, libera energía, no está en equilibrio, ocurre en sentido de formar productos.
Si ΔG es positivo: reacción no espontánea, endergónica, consume energía, no está en equilibrio, ocurre en sentido de formar reactivos.
Se ΔG es cero, la reacción esta en equilibrio.
La variación de energía libre se puede calcular utilizando la ecuación general para cualquier reacción química:

$$\Delta G = \Delta G° + RT. \ln \frac{[\text{productos}]^{\text{coeficiente estequiométrico}}}{[\text{reactivos}]^{\text{coeficiente estequiométrico}}}$$

donde ΔG es la variación de energía libre en las condiciones del problema (concentraciones y

temperatura no estándar), $\Delta G°$ es la variación de energía libre en condiciones estándar (concentraciones 1M y T = 25°C) y la fracción a la que se le extrae el logaritmo, en el numerador tiene la multiplicación de las concentraciones de los productos elevados a sus coeficientes estequiométricos y el denominador la multiplicación de las concentraciones de reactivos, elevadas a sus coeficientes estequiométricos.
En el caso que la concentración de protones se mantenga constante, en problemas relacionados a la biología este valor es $[H^+]=10^{-7}$ mol/l, se puede modificar la ecuación donde la $[H^+]$ se incluirá en la expresión de $\Delta G°$. Cuando se realice esta inclusión, la variación de energía libre estándar, pasará a llamarse variación de energía libre estándar en condiciones biológicas y las representaremos como $\Delta G°'$.
La fórmula de la variación de energía libre quedará

$$\Delta G = \Delta G°' + RT.\ln \frac{[\text{productos}]^{\text{coeficiente estequiometrico}}}{[\text{reactivos}]^{\text{coeficiente estequiometrico}}}$$

Que es de similar aplicación que la ecuación anterior salvo que en las concentraciones de productos y reactivos no se colocará la concentración de protones y el ΔG calculado corresponderá a las condiciones del problema a pH 7. Esta ecuación no es aplicable a otras condiciones de pH.
Si se dispone de los potenciales de reducción, se puede calcular la variación de energía libre utilizando la siguiente ecuación:

$$\Delta G = -n.F.(E \text{ agente oxidante} - E \text{ agente reductor})$$

Donde n es el número de electrones intercambiados entre la sustancia que se oxida y la que se reduce. En el caso de reacciones rédox biológicas es generalmente 2. F es la constante de Faraday; el valor utilizado habitualmente en esta ecuación es 23 Kcal/mol.volt. E son los potenciales de reducción de los pares rédox que intervienen en la reacción.
Si se dispusiera de los potenciales de reducción estándar, se puede calcular con la misma ecuación la variación de energía libre estándar
$\Delta G° = -n.F.(E° \text{ agente oxidante} - E° \text{ agente reductor})$
La fórmula anterior se transformará en
$\Delta G°' = -n.F.(E°' \text{ agente oxidante} - E°' \text{ agente reductor})$
cuando los potenciales estándar sean calculados a pH 7.

12. ENZIMAS



Las reacciones químicas son procesos en los cuales una o más sustancia da origen a una o más sustancias diferentes. Las reacciones químicas cursan a una dada velocidad, el decir la cantidad de producto que se forma o la cantidad de reactivo que se gasta lo hace con una determinada rapidez.
Esta rapidez la conocemos como velocidad de reacción. Esta velocidad depende de la temperatura: a mayor temperatura mayor velocidad de reacción. Pero también puede ser modificada por la presencia de sustancia, que sin participar en la reacción producen un aumento de la velocidad. Estas sustancias se llaman catalizadores. En los sistemas vivos existen catalizadores específicos para cada reacción que se conocen como enzimas. Podemos definir así a las enzimas como: catalizadores biológicos.
1- Catalizadores: sustancias que aumentan la velocidad de reacción.
2- Biológicos: son únicamente producidos por los organismo vivos.
Función y características: La enzima participa en una reacción, acelerando el proceso de paso de reactivos (sustratos) a productos.
La enzima tiene un sitio (sitio activo) dónde se ubica el sustrato y dentro del cual se produce el paso a producto. Las condiciones de la reacción son favorables dentro de este sitio, por lo que la reacción cursa a mayor velocidad.
Toda reacción tiene una variación de energía libre (ΔG), que es la diferencia entre la energía de los productos (Gp) y la energía de los reactivos (Gr) (ver capítulo 11).
Para que los reactivos se transformen en productos, los reactivos tienen que ganar energía hasta alcanzar el estado activado (CA), esta energía es la energía de activación (Eac), Figura 12.1.

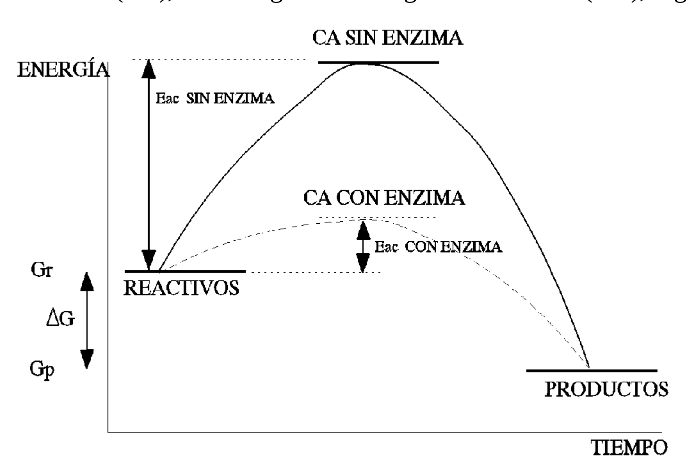


Figura 12.1. Energía de una reacción con y sin la presencia de enzima.

Cuando una reacción se lleva a cabo en presencia de una enzima, disminuye la energía de activación, de esta manera existe más probabilidad de que los reactivos se transformen en productos por lo tanto la velocidad de reacción será mayor. Las enzimas no modifican la variación de energía libre de la reacción (ΔG).

12.1.1 *Características de las enzimas:*

Catalizadores.

- Estructura proteica, aunque pueden existir actividades catalíticas ejercidas por otras moléculas biológicas, estas no son la regla, sino la excepción.
- Elevado peso molecular.
- Termolábiles (se destruyen por acción de las elevadas temperaturas).
- Específicas: actúan catalizando un tipo especial de reacciones. Dicho de otra manera, cada enzima cataliza una o un número reducido de reacciones. Esta propiedad se debe a su sitio activo, que permite sólo la interacción con un número reducido de sustratos.
- Alta actividad: con poca cantidad de enzima se producen grandes efectos.
- Se recuperan inalteradas al final del proceso de catálisis.
- Pueden requerir la participación de estructuras no proteicas. Cuando una enzima está formada por una parte proteica y una no proteica se llama holoenzima. La parte proteica se llama apoenzima y la parte no proteica coenzima. A continuación damos detalles de las coenzimas y su origen.

12.1.2 *Coenzimas y vitaminas*

- Las coenzimas acompañan habitualmente a las enzimas. Las características de las coenzimas son:
- Estructura no proteica.
- Bajo peso molecular comparado con las enzimas.
- Termoestables: resisten la acción de elevadas temperaturas.
- Son inespecíficas: una coenzima puede participar en muchas reacciones diferentes, aunque todas estas se hallan dentro de un mismo tipo de reacción.
- Se alteran durante el proceso de catálisis, aunque siempre existe otro proceso diferente que la regenera a su estado original.
- Habitualmente derivan de vitaminas.

De acuerdo a la fuerza que liga la coenzima con la apoenzima, las coenzimas se pueden clasificar en:

Coenzimas propiamente dichas (CoE): cuando la unión es débil (no covalente)

Grupo prostético (GP): cuando la unión apo-coenzima es covalente

En la tabla siguiente se detallan las coenzimas más comunes. Se indica con CoE si son coenzimas o con GP si son grupos prostéticos. Además se indica la vitamina de la cual proviene y las vitaminas que le dan origen

coenzima		vitamina
NAD^+/ NADH	CoE	ácido nicotínico - niacina (vitamina B8)
$NADP^+$/NADPH	CoE	ácido nicotínico- niacina (vitamina B8)
FAD/$FADH_2$	GP	riboflavina (vitamina B2)
Coenzima A (CoA)	CoE	ácido pantoténico (vitamina B5)
Pirofosfato de tiamina	GP	Tiamina (vitamina B1)
Piridoxal fosfato	GP	Piridoxamina (vitamina complejo B6)
Biotina	GP	Biotina (Vitamina del complejo B)

Las coenzimas mencionadas participan catalizando reacciones específicas, junto con las enzimas. El siguiente cuadro resume las principales reacciones donde participan las coenzimas

Coenzima	reacción	enzimas
NAD^+/ NADH	oxidorreducción	deshidrogenasas

$NADP^+$/NADPH	oxidorreducción	deshidrogenasas y reductasas
FAD/$FADH_2$	oxidorreducción	deshidrogenasas
Coenzima A (CoA)	transferencia de aldehídos	deshidrogenasas - tioquinasas
Pirofosfato de tiamina	descarboxilación	descarboxilasas
Piridoxal fosfato	transaminación-descarboxilación	transaminasas- descarboxilasas
Biotina	carboxilación	carboxilasas

12.1.3 Actividad enzimática

La velocidad de la reacción o actividad enzimática puede ser afectada por diferentes factores.

1- Concentración de sustrato (reactivo de la reacción), cuando aumenta la concentración de sustrato aumenta la velocidad, figura 10.2. Al aumentar la concentración de sustrato se observa en principio un rápido incremento de la velocidad, este incremento es aproximadamente lineal. Este comportamiento no se mantiene indefinidamente y la velocidad si bien sigue aumentando a medida que se incrementa la concentración de sustrato, va llegando a un valor límite conocido como Vmax (velocidad máxima). Este valor de velocidad no puede ser superado aun incrementando más la concentración de sustrato. En esta situación se dice que la enzima está saturada por el sustrato y se interpreta que llega una situación en que hay tanto sustrato que una vez que una molécula de sustrato deja el sitio activo luego de transformarse en producto, inmediatamente otro sustrato ingresa al sitio. De esta manera interpretamos que no hay posibilidad de que la reacción sea más rápida, ya que continuamente el sitio activo está ocupado por una molécula de sustrato.

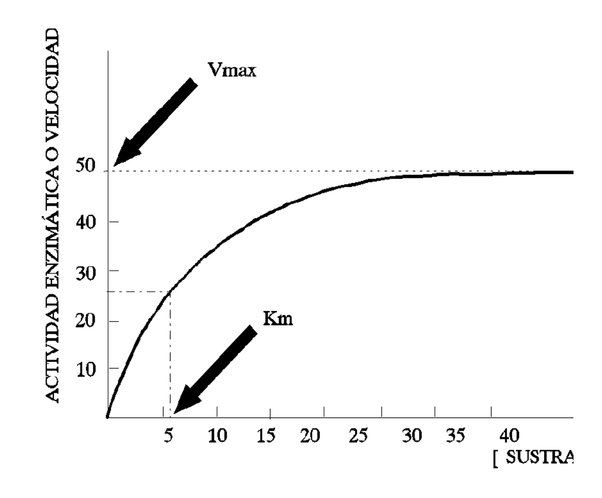


Figura 12.2. Gráfica de velocidad de reacción en función de la concentración de sustrato

2- Temperatura: en general las enzimas son mas activas cuando la temperatura está entre 20 y 40 °C. A temperaturas superiores e inferiores la actividad decrece, ya que la estructura proteica se altera o la energía cinética de las moléculas decrece, respectivamente. Ambos factores disminuyen la velocidad de la reacción.

3- pH. Las enzimas tienen un pH óptimo al cual la actividad es máxima, para pH mayor o menor la actividad decrece; debido a que la estructura proteica se altera. Los cambios de pH alteran fundamentalmente las interacciones electrostáticas ya que cambian el grado de ionización de grupos amino y carboxilo.

4- Presencia de inhibidores. Disminuyen la actividad de la reacción.

5- Disponibilidad de coenzimas. La falta de vitaminas y coenzimas disminuye la actividad de reacción.

Parámetros enzimáticos: Una medida importante de las enzimas es el K_M (Constante de Michaelis Menten), su valor es inversamente proporcional a la afinidad entre la enzima y el sustrato. Por ejemplo si una enzima tiene un K_M alto, indica que el sustrato tiene poca tendencia a unirse al sitio activo y por lo tanto transformarse en producto. Otro parámetro enzimático importante es la Vmax (velocidad máxima), que es la velocidad de la reacción cuando la concentración de sustrato es muy alta y la enzima está saturada por el sustrato, figura 10.2.

El K_M es un parámetro de cada par enzima-sustrato, está condicionado por la estructura de la enzima, que en último término está condicionada por secuencia de aminoácidos y por ende de la información genética contenida en los genes que la codifican. Muchas enfermedades de origen genético se caracterizan por cambio en la estructura primaria de las enzimas y esto repercute en el K_M, haciendo que la enzima presente más o menos afinidad por el sustrato que lo que corresponde al alelo normal.

La Figura 12.3 muestra las gráficas de velocidad enzimática o actividad enzimática, medida en mmol/min de producto formado para dos enzimas, con un mismo sustrato. Claramente, la figura muestra que ambas enzimas tienen la misma Vmax, pero difieren en su K_M. Si bien en la gráfica queda demostrado que ninguna de las dos enzimas alcanzó su Vmax, ya que la gráfica no ha alcanzado un valor constante, esta Vmax es la misma para ambas enzimas. En primer lugar podemos afirmar esto porque en la misma gráfica en la parte superior se indica que Vmax1=Vmax2, pero además vemos que el K_M de ambas enzimas está marcado en la gráfica con una velocidad de aproximadamente 50 mmoles/min. Esto nos estaría indicando que la Vmax de ambas enzimas sería 100 mmoles/min. Para alcanzar la velocidad correspondiente a la mitad de su velocidad máxima, la enzima 1 requiere menos concentración de sustrato. Este dato es suficiente para asegurar que la enzima 1 tiene más afinidad que la enzima 2 por el sustrato en cuestión.



De la gráfica surge que para cualquier concentración de sustrato que consideremos de la gráfica la velocidad que tendrá la enzima 1 será mayor que la enzima 2. Sin embargo ambas enzimas podrían tener la misma velocidad de reacción si consideráramos diferentes concentraciones de sustrato. Por ejemplo: si realizamos la reacción con la enzima 1 con una concentración de 10 mmoles/L, la velocidad que alcanzaría la reacción sería menor que si la reacción la realizamos con una concentración de 200 mmoles/L con la enzima 2. De igual manera, si lográramos saturar ambas enzimas por el sustrato, cosa que evidentemente no se logra con el valor máximo de 200 mmoles/L mostrado en la gráfica, ambas enzimas tendrían la misma velocidad aun cuando sus afinidades son diferentes.

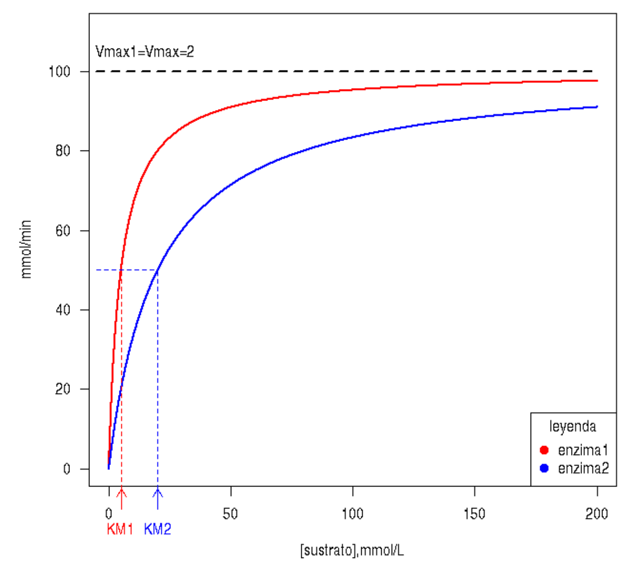


Figura 12.3. Actividad enzimática para dos enzimas de diferente K_M.

Los reguladores alostéricos habitualmente modifican el K_M de una enzima por su sustrato. Si el K_M disminuye, aumenta su afinidad y lo común es que esto se refleje en un aumento de velocidad de reacción. Contrariamente, los inhibidores alostéricos inducen cambios en la estructura terciara de la enzima de manera que disminuye su afinidad y por ende aumenta el K_M. Este cambio se refleja habitualmente en una disminución de la velocidad de la reacción.

En general, si tenemos una enzima que puede utilizar dos sustratos, la enzima tendrá diferente K_M para cada sustrato. En general aquel sustrato que tenga un menor valor de K_M participará de la reacción con mayor velocidad que el sustrato de K_M mayor. No siempre esto es así, pudiendo presentarse combinaciones de concentraciones de sustrato y valores de K_M en los que no se cumpla.

12.1.4 Inhibidores y reguladores enzimáticos

Inhibidores enzimáticos

Existen diferentes tipos de inhibidores

1- *Reversibles*: inhiben la enzima, pero si se retira el inhibidor, la enzima retoma la actividad.

2- *Irreversibles*: la enzima no recupera la actividad aun cuando se retire el inhibidor.

3- *Competitivos*: el inhibidor entra al sitio activo, compite por este sitio con el sustrato, disminuyendo la afinidad de la enzima por su sustrato natural. La presencia del inhibidor aumenta el valor de K_M de la enzima, pero no modifica la Vmax.

4- *No competitivo*: el inhibidor se une a un sitio distinto al activo, La presencia del inhibidor no cambia la afinidad y por lo tanto no cambia el valor de K_M de la enzima. Estos inhibidores disminuyen el valor de la Vmax.

5- Mixtos: el inhibidor puede unirse al sitio activo o a uno distinto, actuando como los inhibidores competitivos y no competitivos. Estos inhibidores disminuyen el valor de Vmax y aumentan el

K_M.

Reguladores enzimáticos alostéricos

Los reguladores alostéricos son sustancias originadas en las propias células que modifican la actividad enzimática. Pueden existir reguladores positivos (que activan las enzimas) y negativos (que inhiben las enzimas). Estos reguladores realizan mecanismos de retroalimentación negativa o feedback. Los reguladores alostéricos junto con las hormonas son los encargados de fijar la velocidad exacta de una reacción química para que se ajuste adecuadamente a los requerimientos energéticos del momento.

12.2. Clasificación y nomenclatura de enzimas

12.2.1 Clasificación

Se las divide bajo diversos criterios. Por otra parte la identificación de una enzima de manera precisa se basa en un número que está formado por las letras EC seguidas de varios números. El primer número indica el grupo al que pertenece y los siguientes grupos dan otras características de la enzima según sus particularidades.

Por ejemplo la enzima Lactato deshidrogenasa tiene un número: EC:1.1.1.27

Según el tipo de reacción catalizada se las puede dividir en diversos tipos que se listan a continuación.

1- oxidorreductasas: catalizan reacciones de oxidorreducción. Se las numera como EC: 1 ....

Por ejemplo la lactato deshidrogenasa cadena A de humanos: EC:1.1.1.27

Dentro de este grupo tenemos subfamilias de:

- deshidrogenasas
- oxigenasas
- peroxidasas
- reductasas
- hidroxilasas
- oxidasas

2- transferasas: inolucradas en reacciones de transferencia de grupos químicos entre dos moléculas. Se las numera como EC: 2 .... Dentro de este grupo se hallan las

- sintetasas
- sintasas
- aminotransferasas

Por ejemplo la enzima serina-piruvato aminotransferasa: EC:2.6.1.51

3- hidrolasas: enzimas que degradan enlaces químicos por la adición de agua. Se las numera con EC 3...... Por ejemplo la enzima leucotrieno A-4 hidrolasa: EC:3.3.2.6

4- Liasas: catalizan la rotura de un enlace químico Se las nombra con EC 4 ...... Por ejemplo: Argininosuccinato liasa: EC:4.3.2.1

5- isomerasas: producen el reordenamiento químico de una molécula sin producir cambios en el número y calidad de átomos. Es decir que catalizan la reacción de transformación entre moléculas que son isómeros. Se las numera como: EC 5 ...... Por ejemplo: Glucosa-6-phosphato isomerasa: EC:5.3.1.9

En esta familia se halla

- las isomerasas propiamente dicho
- epimerasas
- racemasas

mutasas

6- ligasas: catalizan la reacción de formación de un compuestos a partir de otros. Se las nombra como EC 6 ...... Por ejemplo: DNA ligasa 4: EC:6.5.1.1

La información sobre enzimas se puede buscar en bases de datos, las que ayudarán a evitar errores en la interpretación de reacciones y permitir obtener detalles muy claros y seguros sobre cada enzima. La base de datos UNIPROT (http://www.uniprot.org) y la base BRENDA (http://www.brenda-enzymes.org) son los mejores exponentes de ellas.

12.2.2 Nomenclatura

La nomenclatura de enzimas es un tema de gran dificultad por la variedad de formas en que se puede encontrar el nombre de ellas. Si bien existen formas internacionalmente aceptadas para nombrar las enzimas, basadas en letras y números, que designan una enzima sin ambigüedad, se siguen utilizando nombres que hacen referencias a sustratos, productos o procesos en los que la enzima participa.

Clasificaremos a las enzimas en:

1- quinasas
2- deshidrogenasas
3- fosfatasas
4- carboxilasas
5- reductasas
6- sintetasas
7- liasas
8- mutasas
9- isomerasas

Siguiendo esta clasificación que creamos para el estudio del metabolismo humano podremos deducir el nombre de la gran mayoría de las enzimas que participan en los procesos metabólicos que serán objeto de nuestro estudio.

A continuación se dan reglas generales para el nombre de las enzimas más comunes del metabolismo intermedio.

1- ***quinasas***: estas enzimas catalizan reacciones en las que un sustrato S, se fosforila dando como producto S-P y el ATP es el dador de P. Estas reacciones pueden o no ser reversibles y las escribimos de forma general

S + ATP ⇌ S-P + ADP

Independientemente del sentido en que se produce la reacción la enzima que cataliza la reacción lleva el nombre del S seguido de la palabra quinasa: S quinasa

Ejemplo 1:

fosfoenolpiruvato + ADP → piruvato + ATP

la enzima se llama piruvato quinasa.

Note que el nombre del sustrato que se coloca en la enzima es el del compuesto que tiene menos fósforo independientemente que esté a la derecha o la izquierda de la reacción. En algunos casos la enzima puede sufrir modificaciones a su nombre para mejor pronunciación o bien por incerteza en el nombre del sustrato

Ejemplo 2:

fructosa-6-P + ATP → fructosa-1,6-diP + ADP

la enzima se debería llamar fructosa-6-P quinasa pero es común hallarla como fosfofructoquinasa.

Ejemplo 3:

glucosa + ATP → glucosa-6-P + ATP

la enzima se debería llama glucosa quinasa. La isoenzima que sólo actúa sobre la glucosa se llama glucoquinasa y la que actúa sobre fructosa y galactosa además de la glucosa se llama hexoquinasa dado que sus sustratos son todos hexosas.

Las kinasas o quinasas o cinasas, como se suelen llamar indistintamente, son de la familia de las transferasas. Si buscamos su número EC por ejemplo para la enzima glucoquinasa: (EC:2.7.1.2), vemos que su primer número es 2, coincidente con el transferasa. En las quinasas se tranfiere un grupo fosfato.

2- ***Deshidrogenasas***: estas enzimas catalizan reacciones en las que un sustrato reducido (Sred) se oxida generando el sustrato oxidado (Sox). Utilizando como coenzima NAD^+, $NADP^+$ o FAD o bien un sustrato se reduce utilizando como coenzima NADH o $FADH_2$. Puede en la reacción participar algún otro tipo de compuestos como P, CO_2, CoA, etc. En general estas reacciones son reversibles y se escriben de manera genérica

Sox + NADH ⇌ Sred + NAD^+

Independientemente del sentido en que ocurra esta reacción la enzima lleva el nombre del sustrato reducido (siempre es la sustancia que reacciona con la coenzima oxidada, o sea la que está en la reacción del lado de NAD^+, $NADP^+$ o FAD) seguido de la palabra deshidrogenasa. Para el caso genérico planteado la enzima se llamaría Sred deshidrogenasa o Sred dehidrogenasa.

Ejemplo:

piruvato + NADH ⇌ lactato + NAD^+

la enzima se llama lactato deshidrogenasa.

Todas las deshidrogenasas NAD^+ o $NADP^+$ dependientes dependen del aporte de vitamina B8 (ácido nicotínico) en la dieta, mientras que las FAD dependientes dependen del aporte de riboflavina o B2.

Todas las deshidrogenasas pertenecen a la familia de las oxidorreductasas, por lo que su numeración comienza siempre con EC 1 .... Para el caso anterior lactato deshidrogensa: EC:1.1.1.27

3- ***Fosfatasas***: estas enzimas participan en el proceso de eliminación de un grupo fosfato de una molécula por hidrólisis de un enlace éster. El reactivo es un sustrato que tiene fosfato (S-P), el cual pierde el fosfato entregándolo al medio durante el proceso como fósforo inorgánico

S-P + H_2O → S + P

Estas reacciones ocurren en el sentido escrito y las enzimas se nombran con la nomenclatura del sustrato (molécula con más P) seguido de la palabra fosfatasa. Para el caso genérico sería S-P fosfatasa. En algunos casos se suelen acortar o comprimir los nombres para su mejor pronunciación.

Ejemplo.

glucosa-6-P → glucosa + P

la enzima se llama glucosa-6-fosfato fosfatasa o bien glucosa-6-fosfatasa

Las enzimas fosfatasas pertenecen a la familia de las hidrolasas, por lo que su numeración siempre comenzará con EC 3..... Por ejemplo para el caso anterior: glucosa-6-fosfatasa: EC:3.1.3.9

4- ***Carboxilasas***: estas enzimas catalizan el agregado de un carboxilo a una molécula y utilizan

como grupo prostético a la biotina, por lo que su actividad depende del correcto aporte de vitamina B. Además utilizan una molécula de ATP que se hidroliza a ADP y P, aportando la energía necesaria. En general la reacción se puede escribir

S + CO_2 + ATP → Producto + ADP + P

Siempre el producto tiene un carbono más que el sustrato. La enzima se nombra con nomenclatura del sustrato (compuesto con menor número de C) seguido de la palabra carboxilasa.

Ejemplo:

piruvato + CO_2 + ATP → oxalacetato + ADP + P

la enzima se llama piruvato carboxilasa.

Las carboxilasas pertenecen al grupo de las ligasas, por lo que su numeración comenzará con EC 6 ... Para el caso de la piruvato carboxilasa: EC:6.4.1.1

5- ***Reductasas***: estas enzimas producen la reducción de un sustrato utilizando como coenzima el NADPH. En general la reacción se puede escribir

S + NADPH → Producto + $NADP^+$

para nombrar la enzima se utiliza el nombre del sustrato oxidado (sustancia que está del mismo lado que el NADPH) seguido de la palabra reductasa. Al utilizar NADPH son enzimas dependientes del aporte de vitamina B8 o ácido nicotínico.

Ejemplo

HMGCoA + NADPH → ácido mevalónico + $NADP^+$

la enzima se llama HMGCoA reductasa.

Las reductasas pertenecen a la familia de las oxidorreductasas por lo que su numeración comienza con EC 1 .... Para el ejemplo de la HMGCoA reductasa: EC:1.1.1.34

6- ***Sintetasas o sintasas***: estas enzimas en general catalizan procesos en que dos sustratos (A y B) dan origen a una tercer sustancia (C). En general la reacción es

A + B → C

la enzima se nombra con el nombre del producto seguido de sintetasa o sintasa. En general C sintetasa.

Ejemplo

acetil-CoA + oxalacetato → citrato + CoA

La enzima se llama citrato sintetasa.

Las sintetasas se hallan dentro del grupo de las transferasas. En el caso anterior es una parte del Acetil-CoA la que se transfiere al oxalacetato para dar citrato. Por lo tanto comienza con el número EC. 2. Para el caso de la citrato sintetasa: EC:2.3.3.1

7- ***Liasas***: estas enzimas catalizan habitualmente pasos en que una sustancia que se formó (S) a partir de dos sustancias (A y B) vuelve a regenerar esas por otra reacción diferente. En general podemos escribir la reacción

S → A + B

Las enzimas liasas en general se llaman con el nombre del sustrato que se desdobla seguido del término liasa, en general sería S liasa. Estas reacciones pueden o no utilizar ATP.

Ejemplo

citrato + ATP → oxalacetato + acetil-CoA + ADP + P

La enzima se llama citrato liasa.
Como se explicó anteriormente, las liasas se caracterizan por un número EC 4 ..... En el caso de la enzima mencionada: citrato liasa, EC:4.1.3.6.

8- ***Mutasas***: estas enzimas en general cambian la posición de un grupo P. Se utiliza un nombre genérico de los dos compuestos involucrados seguidos de la palabra mutasa. Puede existir contracción del nombre.
Ejemplo1:
3-P-glicerato → 2-P-glicerato
Ambos compuestos son P-gliceratos. La enzima se llama fosfoglicerato mutasa. Las mutasas pertenecen a la familia de las isomerasas, por ello su número es EC:5.4.2.11.
Ejemplo 2:
Glucosa-6-P → Glucosa-1-P
la enzima se podría llamar glucosa-P mutasa, pero el nombre recomendado es fosfoglucomutasa.

9- ***Isomerasas***: en general transforman un sustrato en su isómero ya sea de cadena o geométrico. Se utiliza el nombre genérico del sustrato seguido de la palabra isomerasa.
ejemplo
gliceraldehído-3-P → fosfato de dihidroxiacetona

como ambos compuestos son triosas fosfato, la enzima se llama triosa fosfato isomerasa y su número es EC:5.3.1.1.

12.3. Enzimas en la clínica

Las enzimas son de importancia en medicina ya que la concentración de las mismas en plasma permite obtener información del funcionamiento del metabolismo celular. Las enzimas plasmáticas se clasifican como:
1- Plasmo específicas: están siempre presentes en el plasma de un individuo y cumplen su función en él. Por ejemplo las enzimas de la coagulación, fibrinolisis y complemento.
2- Plasmo inespecíficas: están en plasma en baja concentración, ya que pertenecen al interior celular. Su concentración aumenta (en la mayoría de los casos) o disminuye cuando se produce una alteración de los tejidos a los cuales pertenece. Ejemplos de este grupo son las enzimas conocidas como:

LDH: aumenta en infarto de miocardio
CPK: aumenta en infarto de miocardio y problemas musculares.
GOT o ASAT o transaminasa: aumenta en problemas hepáticos e infarto de miocardio.
GPT O ALAT o transaminasa: aumenta en problemas hepáticos e infarto de miocardio.
FOSFATASA ALCALINA: su valor varía en enfermedades óseas y hepáticas.
FOSFATASA ÁCIDA: su valor varía cuando se presentan problemas de próstata.

12.4. Práctica

En esta práctica encontrará diferentes tipos de ejercicios
1- definiciones
2- multiple choice: En este caso sólo una respuesta es correcta. Por ejemplo
Las enzimas

a- son afectas por el calor.
b- son afectadas por pH extremos.
c- no son proteínas.
d- a + b.
e- todas son correctas.

En este caso la respuesta es d, ya que a y b son correctas.

3- Causa consecuencia: en estas preguntas existen dos proposiciones separadas por un **porque**. Las respuestas son las siguientes letras según el grado de verdad de las proposiciones:

A- cuando la primera y la segunda proposición son correctas y la segunda es la causa de la primera
B- cuando ambas proposiciones son correctas pero la segunda no es la causa de la primera.
C- cuando la primera es verdadera y la segunda falsa.
D- cuando la primera es falsa y la segunda verdadera.
E- cuando ambas proposiciones son falsas.

Por ejemplo

....B.... Las enzimas aumentan la velocidad de reacción **porque** son específicas.

Las dos proposiciones son correctas, pero la segunda no es la causa de la primera. Por lo tanto la respuesta es B.

4- Párrafos a completar: en algunos casos se dan las palabras a utilizar pudiendo sobrar palabras. En otros no se dan las palabras.

[195]). Definir catalizador.

[196]). Definir enzima.

[197]). Definir Coenzima.

[198]). Explicar el concepto: "especificidad enzimática"

[199]). ¿Qué significa que las enzimas son termolábiles?

[200]). Una enzima:
a- Tiene estructura proteica.
b- Siempre necesita de una coenzima.
c- No son afectadas por las altas temperaturas.
d- a + b.
e- Todas las anteriores.

[201]). Una enzima:
a- Disminuye la energía de activación de las reacciones.
b- Son consumidas durante la reacción.
c- Se recuperan intactas al final de la reacción.
d- a + c.
e- Ninguna de las anteriores.

[202]). Una enzima:
a- Es un catalizador.
b- No forman parte de los productos de la reacción.
c- Son de estructura proteica.
d- a + b.
e- Todas las anteriores.

---

195. Sustancia que agregada a una reacción acelera su velocidad.
196. Catalizador de origen biológico
197. Sustancia no específica de origen no proteico distinta al sustrato que debe estar presente para que una reacción enzimática pueda ocurrir
198. Una enzima es específica para cada o un grupo reducido de sustratos. Una enzima no cataliza cualquier reacción sino un grupo reducido.
199. Termolábil significa que se destruye o altera al cambiar la temperatura.
200. a
201. d
202. e

[203]). Una enzima:
a- Disminuye la velocidad de reacción.
b- Forma parte de los productos de la reacción.
c- Disminuye la energía de activación de la reacción.
d- a + b.
e- Todas las anteriores.

[204]). La actividad de una enzima:
a- Es afectada por temperaturas de 100 °C.
b- No depende del pH en el que se encuentra la enzima.
c- Es disminuida por pH extremos.
d- a + c.
e- Todas son correctas.

[205]). ..... La actividad de una enzima disminuye si la reacción se lleva a cabo a un pH que no es el óptimo porque a pH muy bajos los enlaces covalentes que ligan coenzima-apoenzima se destruyen.

[206]). ..... Las enzimas aumentan la velocidad de las reacciones porque las enzimas aumentan la energía de activación de las reacciones que catalizan.

[207]). ..... Las enzimas son catalizadores biológicos termoestables porque las elevadas temperaturas no afectan su actividad.

[208]). ..... Las enzimas son termolábiles porque las coenzimas que generalmente acompañan a las apoenzimas son termolábiles.

[209]). ..... Las enzimas modifican su actividad si a la solución en la que se encuentran se le agrega una base de manera de hacer su pH muy alto (por ejemplo 13) porque las enzimas por ser proteínas se desnaturalizan a pH extremos.

[210]). La especificidad de una enzima:
a- Depende de la estructura de su sitio activo.
b- Depende del K_M.
c- Depende de la presencia de inhibidores competitivos.
d- a + b.
e- Ninguna de las anteriores.

[211]). La afinidad de una enzima por su sustrato:
a- Es la mitad de su Vmax.
b- Es directamente proporcional a la especificidad.
c- Es mayor cuanto mayor es el K_M.
d- Todas son correctas.
e- Ninguna es correcta.

[212]). ..... Una enzima que tiene alta afinidad por su sustrato tendrá siempre alta especificidad porque cuanto más afinidad tiene una enzima por su sustrato, menor es su K_M.

[213]). ..... Las enzimas plasmoespecíficas son aquellas que se encuentran en plasma en muy baja concentración porque estas enzimas cumplen su función en un sitio que no es el plasma.

[214]). ..... Las enzimas plasmo inespecíficas se encuentran habitualmente en plasma en baja concentración

203. c
204. d
205. C
206. C
207. E
208. C
209. A
210. a
211. e
212. D
213. E
214. B

porque su concentración aumenta al producirse daño del tejido en que se originan.
[215]). Definir Vmax, indicar sus unidades y de qué depende.
[216]). .... Las enzimas aumentan la velocidad de reacción porque aumentan la energía de activación.
[217]). .... Las enzimas disminuyen la velocidad de reacción porque disminuyen la energía de activación.
[218]). ¿Qué significa que una enzima es un catalizador biológico?
[219]). ¿Qué efecto tiene una enzima sobre la velocidad de una reacción?
[220]). Una enzima:
a- Aumenta la velocidad de reacción.
b- Disminuye la velocidad de reacción.
c- Disminuye la energía de activación.
d- a + c.
e- Todas son correctas.
f- Ninguna es correcta.
[221]). La tabla siguiente muestra la velocidad de la reacción catalizada por la enzima hexoquinasa,para diferentes concentraciones de glucosa.

concentración de glucosa, mM	velocidad: mmol/min
0	0
2	4
5	10
15	30
20	35
30	36
40	37
50	37

a- Indicar la velocidad máxima de la reacción.
b- Calcular el K_M de la enzima.
c- ¿Cómo será la afinidad de esta enzima comparada con otra cuyo K_M vale 200 mM?
[222]). Una enzima
a- Aumenta la energía de activación.
b- Aumenta la velocidad de reacción.

215. Velocidad que alcanza una reacción catalizada por una enzima cuando la misma se halla saturada por el sustrato
216. C
217. D
218. que aumenta la velocidad de reacciones que ocurren en las células
219. la aumenta
220. d
221. a) Vmax 37; b) K_M aproximadamente 10; c) mayor;
222. b.

c- Disminuye la velocidad de reacción.
d- a + b.
e- Todas son correctas.
f- Ninguna es correcta.

[223]) Completar con una palabra sobre las líneas de puntos: Las enzimas son catalizadores biológicos. La .... de las enzimas se debe a que presentan un sitio activo específico para cada sustrato. Algunas enzimas requieren de la presencia de ...., las cuales derivan de las .... Las enzimas conocidas como deshidrogenasas tiene como coenzima NADH o $FADH_2$ que derivan de las vitaminas .... y .... respectivamente, que pertenecen al complejo ....

[224]) Colocar en las líneas de puntos las palabras faltantes. Elegir de la lista que se da a continuación

INHIBIDORES NO COMPETITIVOS - CATALIZADOR - COENZIMAS - AUMENTAN - PROTEICA - AFINIDAD

Una enzima es un .... de las reacciones biológicas, es decir que las enzimas .... la velocidad de las reacciones. El K_M de una enzima es una constante que mide la .... de la enzima por su sustrato. La velocidad máxima es el valor máximo de velocidad que puede alcanzar una reacción, la Vmax disminuirá en presencia de .... Las enzimas tienen una estructura .... , pero pueden requerir para su acción de sustancias no proteicas llamadas ....

[225]). Las enzimas:
a- Aumentan la velocidad de la reacción.
b- Son específicas.
c- Su estructura está formada por proteínas.
d- a + c.
e- a + b.
f- Todas las anteriores.

[226]) Tachar las palabras incorrectas dentro de cada paréntesis, de manera que el párrafo tenga sentido.

Una enzima es un (CATALIZADOR - INHIBIDOR - SUSTRATO) de las reacciones biológicas, es decir que las enzimas (AUMENTAN - DISMINUYEN - NO CAMBIAN) la velocidad de las reacciones. El K_M de una enzima es una constante que mide la (ESPECIFICIDAD - AFINIDAD - VELOCIDAD) de la enzima por su sustrato. La velocidad máxima es el valor máximo de velocidad que puede alcanzar una reacción, la Vmax disminuirá en presencia de (INHIBIDORES COMPETITIVOS - INHIBIDORES ALOSTERICOS - INHIBIDORES NO COMPETITIVOS)

[227]) Colocar en las líneas de puntos las palabras faltantes. Elegir de la lista que se da a continuación (sobran 2)

INHIBIDORES - CATALIZADOR - DISMINUYEN - COENZIMAS - AUMENTAN -PROTEICA - AFINIDAD - VITAMINA -

Una enzima es un .... de las reacciones biológicas, es decir que las enzimas .... la velocidad de las reacciones. El K_M de una enzima es una constante que mide la .... de la enzima por su sustrato. La velocidad máxima (Vmax) es el mayor valor que puede alcanzar la velocidad de una reacción, la Vmax no cambiará en presencia de .... competitivos

Las enzimas tienen una estructura .... , pero pueden requerir para su acción de sustancias no proteicas llamadas ....

223. especificidad-coenzimas-vitaminas-ácido nicotínico-riboflavina-B
224. catalizador-aumentan-afinidad-inhibidores no competitivos-proteica-coenzimas
225. f
226. correctas: catalizador-aumentan-afinidad-inhibidores no competitivos
227. catalizador-aumentan-afinidad-inhibidores-proteica-coenzimas

13. ESTRUCTURA DE HIDRATOS DE CARBONO

Los hidratos de carbono son un tipo de moléculas características de los organismos vivos. Se los conoce también como glúcidos o carbohidratos. Su nombre se origina en virtud que su fórmula general en muchos casos responde a un estructura que se puede representar como C unido a agua. En la Figura 13.1 se muestra la fórmula estructural de la galactosa, que estudiaremos más adelante. Si en esta estructura contamos los carbonos representados con C o bien con un vértice de la la fórmula, vemos que tiene 6 C. Por otra parte tiene 6 O y 12 H. Podríamos ordenar estos átomo de la siguiente manera: $C_6(H_2O)_6$. Parecería que una molécula de glucosa son 6 carbonos hidratados con 6 moléculas de agua, cosa que no es así, como veremos a continuación.

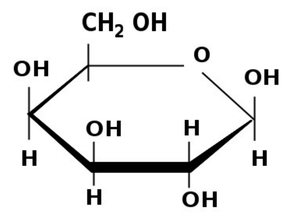


Figura 13.1. Beta glucosa

Si bien pueden hallarse en sistemas materiales inanimados, éstos se originan seguramente de algún organismo vivo. Por ejemplo una taza de café con leche y azúcar: dentro de este sistema inanimado hay al menos dos hidratos de carbono, la lactosa y la sacarosa. Ambos han sido producidos por organismos vivos que generaron la leche y el azúcar.



13.1. Estructura de hidratos de carbono

A continuación realizaremos una clasificación de los hidratos de carbono que servirá de organización para comprender este grupo de moléculas

- Monosacáridos: unidades estructurales de todos los carbohidratos
  - clasificación por número de carbonos
    - Triosas
    - Tetrosas
    - Pentosas
    - Hexosas
    - Heptosas
  - clasificación por la presencia de aldehídos o cetona
    - Aldosas
    - Cetosas
- Disacáridos: formados por dos monosácáridos
- Oligosacáridos: formados por 3-10 monosacáridos
- Polisacáridos: formados por más de 10 monosacáridos
  - Homopolisacáridos: formados por el mismo monosacárido.
  - Heteropolisacáridos: formados por más de un tipo de monosacárido
- Derivados: presentan modificiaciones en la estructura básica
  - Reducidos: moléculas que tienen menos oxígeno
  - Oxidados: moléculas con más oxígeno

Aminados: molécula con grupos amino
Fosforilados: moléculas con fosfato
Acetilados: moléculas con grupos acetato.
Derivado nucleotilados o gluconucleótidos

13.1.1 Monosacáridos



Los monosacáridos son moléculas que definimos como polihidroxialdehídos o polihidroxicetonas, es decir que son moléculas que contienen un grupo aldehído y varios oxhidrilos o un grupo cetona y varios oxhidrilos. Debido a sus grupos funcionales son compuestos altamente hidrofílicos. Es importante remarcar que si bien los glúcidos tienen grupos cetona y aldehído, éstos no están presente en la fórmula con la estructura habitual sino que se encuentran formado parte de uniones hemicetálicas y hemiacetálicas, respectivamente.
Si bien son muy numerosos los monosacáridos, los más comunes en el estudio de las ciencias biomédicas son
aldohexosas: glucosa, galactosa, manosa
cetohexosa: fructosa
aldopentosa: ribosa
aldotriosa: gliceraldheído
cetotriosa: dihidroxiacetona
El monosacárido más importante por la cantidad de procesos metabólicos en que participa es la glucosa, también llamada dextrosa. En solución acuosa existe un equilibrio entre la forma lineal y cíclica, que para la glucosa, la más común es un ciclo de 6 átomos, que lleva el nombre de ciclo piranosa. Los carbonos se numeran del 1 al 6, comenzando por el carbono que se encuentra más a la derecha también llamado carbono anomérico. Esta molécula puede existir en dos formas, alfa glucosa y beta glucosa. Es alfa cuando el oxhidrilo del carbono anomérico se encuentra hacia abajo con respecto al plano del anillo (Figura 13.2). En cambio es beta cuando se encuentra para arriba del mencionado plano (Figura 13.3). El carbono 1 y el 5 se encuentran ligados por un enlace hemiacetálico. Este enlace a pesar de ser covalente es lábil en solución acuosa, razón por la cual se puede abrir, permitiendo que la molécula exista en ambas formas α y ß.

Figura 13.2 α-Glucosa

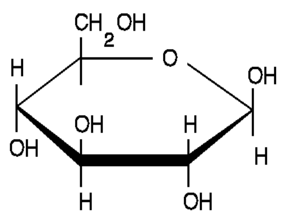


Figura 13.3 ß-Glucosa

Otros monosacáridos de importancia en ciencias biomédicas son la fructosa, galactosa y gliceraldehído. A continuación haremos una breve descripción de éstos.

La fructosa (Figura 13.4) también es un monosacárido de 6 carbonos pero se encuentra en forma de un ciclo de 5 átomos. Tiene un grupo cetona por lo que se clasifica como una cetohexosa. A semejanza de la glucosa, la fructosa presenta dos isómeros que son alfa o beta de acuerdo a la ubicación del oxhidrilo del carbono anomérico. Por tratarse de una cetosa, el carbono anomérico ocupa la posición 2 de la cadena carbonada. La fructosa presenta un enlace que vincula el carbono 5 con el 2 y como en él participa un grupo cetona, el enlace se conoce como hemicetal. La estructura anular de 5 átomos: 4 de carbono y 1 de oxígeno se conoce como forma furanosa.

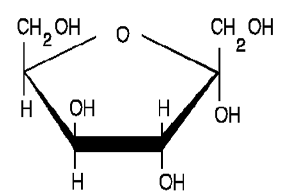


Figura 13.4. α-fructosa

La galactosa es otro monosacárido de seis carbonos con una función aldehído, cuya diferencia con la glucosa es la ubicación del oxhidrilo del carbono 4 con respecto al plano del anillo piranosa (Figura 13.5).

Figura 13.5 α-galactosa

Resumiendo: los monosacáridos nombrados: glucosa, fructosa y galactosa son hexosas por poseer 6 carbonos. La glucosa y galactosa son aldosas porque poseen un grupo aldehído. En cambio la fructosa es una cetosa porque posee un grupo cetona. Cuando las moléculas se encuentran en

forma cíclica (como las de las Figura 13.2 a Figura 13.5), los grupos aldehído y cetona no se ven ya que están formando parte de la estructura cíclica (el oxígeno del ciclo). Las fórmulas cíclicas de 5 átomos (como la fructosa y la ribosa) tienen estructuras que se denominan furanosa; en cambio la glucosa y la galactosa que tienen ciclos de 6 átomos se dice que presentan estructura piranosa.
El gliceraldehído es un glúcido de tres carbonos. Este compuesto no puede existir en forma cíclica. Se dice que es una aldotriosa por tener 3 carbonos y un grupo aldehído (Figura 13.6).

Figura 13.6 gliceraldehído

La ribosa es una aldopentosa (posee un grupo aldehído y 5 átomos de carbono) puede existir en forma cíclica (Figura 13.7).

Figura 13.7 α-ribosa

La eritrosa es una aldotetrosa, por tener 4 carbonos y un grupo aldehído (Figura 13.8).

Figura 13.8 eritrosa-4-P

Derivados de los monosacáridos

A partir de los monosacáridos se pueden generar productos derivados que participan en múltiples procesos bioquímicos. Entre ellos veremos los derivados fosforilados, reducidos, oxidados, acetilados y aminados.

Derivados fosforilados. Son compuestos que contienen fosfato y es más común hallarlos formando ésteres fosfóricos de monosacáridos, aunque puede haber monosacáridos que tengan fosfato unidos por enlace anhídrido. Pueden contener 1 o 2 grupos fosfato en su estructura. En estos derivados el nombre del monosacárido lleva el agregado de la posición donde se encuentra el fosfato. En el caso de la glucosa-6-fosfato se puede ver que tiene un fósforo en el carbono 6 (Figura 13.9).

Figura 13.9

Cuando un glúcido tiene un fosfato en su molécula es común decir que tiene fósforo. No se debe perder de vista que este fósforo está siempre en la forma de ortofosfato y este grupo fosfato le confiere a la molécula carga negativa cuando la molécula se halla a pH fisiológico (cercano a 7). Un detalle importante es que en las membrana plasmáticas habitualmente existen transportadores de monosacáridos, como por ejemplo los transportadores GLUT por mecanismo de difusión facilitada y SGLT por cotransporte por sodio. Estos transportadores permiten el paso de moléculas de monosacáridos en forma desfosforilada. Cuando un monosacárido se halla fosforilado, la presencia de la carga negativa otorgada por el fosfato a pH intracelular determina un menor permeabilidad a las membranas. Por ello el mecanismo de fosforilación de los monosacáridos puede considerarse como una forma de entrampar monosacáridos en el citoplasma. Aquellos tejidos que tienen la capacidad de fosforilar monosacáridos pueden almacenarlos o bien transformarlos en otros compuestos. Aquellos tejidos que tienen la capacidad de desfosforilar a los monosacáridos pueden expulsarlos hacia el espacio extracelular. Como se verá más adelante tanto el hígado como el músculo esquelético tienen la posibilidad de fosforilar a la glucosa. Sin embargo, solo el hígado puede dar glucosa a la sangre por tener la enzimas necesarias para sacarle el fósforo.

Los grupos fosfato unidos a los monosacáridos se hallan habitualmente en forma de enlaces éster. Tal es el caso de la glucosa-6-fosfato y gliceraldehído-3-fosfato (Figura 13.10), entre otros.

Figura 13.10. Gliceraldehído-3-fosfato

Sin embargo menos común, pero no por ello menos importante son los enlaces anhídrido como el caso del 1,3-bisfofosfoglicerato (Figura 13.11) en el cual el fosfato del carbono 3 se halla unido por enlace éster y el del carbono 1 por enlace anhídrido, el cual es un enlace macroérgico.

O=C–O–P
|
H–C–OH
|
CH_2O-P

Figura 13.11 1,3-bisfofosglicerato

Derivados reducidos. Dentro de estos compuestos se hallan los desoxiazúcares y los derivados alcohólicos o glucitoles. Los desoxiazúcares son moléculas en las que se ha perdido un oxígeno de un oxhidrilo. En la Figura 13.12 se muestra la fórmula de la 2-desoxiglucosa que ha perdido un oxígeno del carbono 2. Por tener menos oxígeno en su estructura se dice que este glúcido se halla parcialmente reducido. En la molécula de ácidos desoxirribonucleicos se encuentra 2-desoxirribosa, que es un derivado reducido de la ribosa, una aldopentosa.

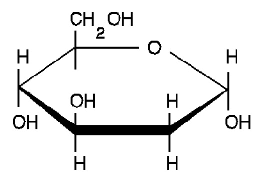


Figura 13.12 2-desoxiglucosa

Los glucitoles son glúcidos en que su función aldehído o cetona se ha reducido a alcohol. Si bien existen muchos casos, el glicerol-3-fosfato (Figura 13.14) es un caso muy común en el metabolismo de los lípidos. El mismo se obtiene por reducción de la dihidroxiacetona-fosfato (Figura 13.13) que es una cetotriosa fosforilada.

CH_2OH
|
C = O
|
CH_2O- P

Figura 13.13. Dihidroxiacetonafosfato

CH_2OH
|
CH-OH
|
CH_2O- P

Figura 13.14. Glicerol fosfato

Derivados aminados: También conocidos como aminoazúcares son monosacáridos en los que se ha reemplazado un oxhidrilo por un grupo amino. Cuando en la glucosa se sustituye un oxhidrilo por un grupo amino, se obtiene la 2-glucosamina (Figura 13.15). Es importante tener en cuenta

que este compuesto podrá tener carga positiva sobre el grupo amino.

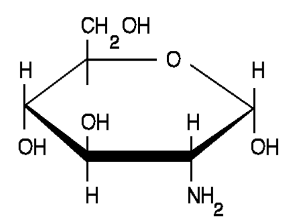


Figura 13.15. α-2- glucosamina

Participan en la construcción de moléculas precursoras de los glicosaminoglicanos, glúcidos de la familia de los heteropolisacáridos.

Glúcidos oxidados: Dentro de estos glúcidos los más comunes son los que han sufrido oxidación en el carbono 6 o en el carbono 1. Este proceso lo sufren las aldosas. Aquellas aldosas que se oxidan en el carbono 6 se conocen como ácidos urónicos y los que sufren oxidación en el carbono 1 se conocen como ácidos aldónicos.

Los ácidos urónicos son monosacáridos en los que el último carbono se oxida formando un grupo carboxilo. Al nombre del monosacárido del cual deriva se le agrega la palabra ácido y la terminación urónico. En el caso que se da en la Figura 13.16, el ácido glucurónico, que deriva de la glucosa. Estas moléculas tienen carga negativa en el carbono 6, cuando se hallan a pH fisiológico. Esta molécula es ampliamente utilizada en mecanismos de detoxificación, participando en la conjugación de moléculas y aportándole solubilidad a través de su elevado carácter hidrofílico debido a la presencia de numerosos oxhidrilos y carga negativa. Ejemplo de este tipo de compuestos son los productos de eliminación del catabolismo de las hormonas tiroideas y del grupo hemo.

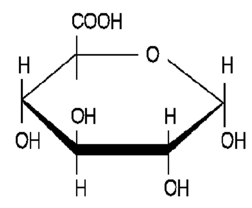


Figura 13.16. Ácido glucurónico

En el caso del ácido glucurónico, puede participar aumentando la solubilidad de moléculas ya sea que se una por enlace éster a través de su carboxilo del carbono 6 con un oxhidrilo de la molécula hidrofóbica o bien por enlace éster entre el oxhidrilo del carbono 1 y un carboxilo de la molécula (Figura 13.17).

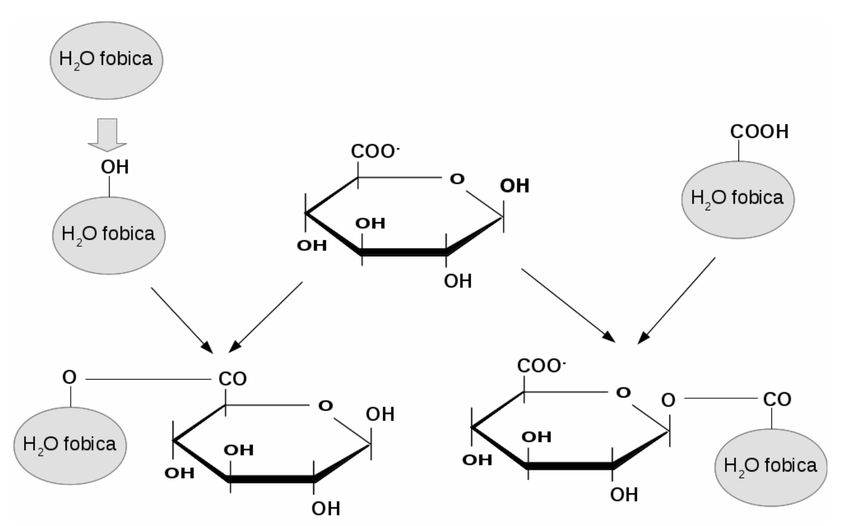


Figura 13.17. A la izquierda formación de un glucurónido de un compuesto a través del carbono 6 y a la derecha formación de un glucurónido por formación de un éster a través del oxhidrilo del carbono 1.

Ejemplos de estos dos casos son el glucurónido de hormonas tiroideas y el glucurónido de bilirrubina, respectivamente.

Los ácidos aldónicos son glúcidos en los que se ha oxidado el carbono número 1, como se puede ver en la Figura 13.18, para la glucosa. Estas moléculas pueden formar una lactona, que es una estructura cíclica que se produce por la formación de un éster interno entre el grupo carboxilo y el oxhidrilo del carbono 5.

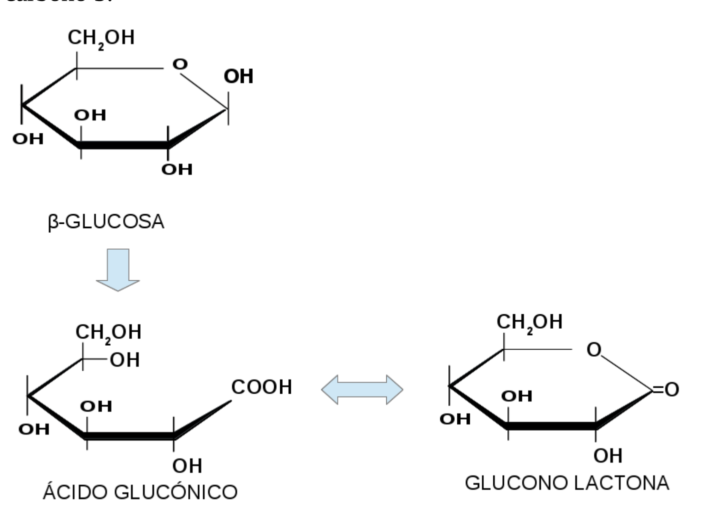


Figura 13.18. Formación del ácido glucónico por oxidación de la glucosa y formación de una lactona a partir del ácido glucónico.

Derivados nucleotilados: Los monosacáridos unidos a nucleótidos son importante en ciertas partes del metabolismo. Esta unión puede realizarse con monosacáridos como la glucosa o bien con derivados oxidados de ésta. Es común la unión de monosacáridos o sus derivados a moléculas de uridin difosfato o UDP para formar el derivado. Si la glucosa se une a UDP forma el UDP- glucosa (Figura 13.19) y si lo hiciera el ácido glucurónico, se formará el ácido UDP-glucurónico

Figura 13.19. Molécula de UDP glucosa

13.1.2 Disacáridos

Cuando dos monosacáridos se unen entre sí, se forma un disacárido. Si bien la cantidad de disacáridos que se pueden formar es muy grande dada la combinación de posibles monosacáridos y la variedad de enlaces glucosídicos que los pueden unir, en las ciencias biomédicas toman importancia un número muy reducido de ellos.



Trataremos en en primer lugar los siguientes disacáridos: maltosa, lactosa y sacarosa

Antes de pasar a describir cada disacárido veremos el enlace que liga a los monosacáridos conocido como unión glucosídica. Esta unión se produce entre un oxhidrilo del carbono anomérico de un monosacárido y un oxhidrilo (que puede ser o no el anomérico) de otro monosacárido, con pérdida de una molécula de agua.

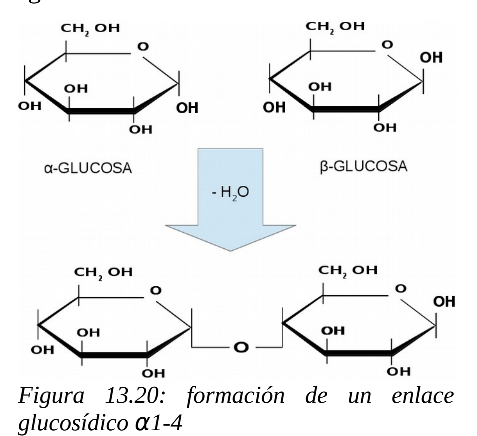


Figura 13.20: formación de un enlace glucosídico α1-4

En la Figura 13.20 se muestra la formación de un enlace glucosídico entre una molécula de alfa-glucosa y una de beta-glucosa. En la unión glucosídica participa el carbono 1 de la alfa-glucosa y el carbono 4 de la beta glucosa. Como el oxhidrilo de la alfa glucosa se halla hacia abajo, es decir en posición alfa, la unión glucosídica se llama α1-4. Si el oxhidrilo del carbono anomérico se hallara en posición beta, la unión glucosídica formada sería β1-4.

La maltosa es un disacárido formado por dos moléculas de glucosa (Figura 13.21). Como se puede ver se han unido por los oxhidrilos de los carbonos 1 de la glucosa de la izquierda con el carbono 4 de la molécula de la derecha. Como la glucosa que aporta el oxhidrilo del carbono 1 se encuentra hacia abajo del plano del anillo piranósico, se dice que la unión formada es una unión glucosídica α1-4. La maltosa es un disacárido presente en los granos utilizados para la preparación de cerveza y se origina en el aparato digestivo de los seres humanos a partir del almidón por la acción de la enzima amilasa.

Figura 13.21. maltosa

La lactosa es el disacárido más importante de la leche, constituyendo aproximadamente el 5% de la leche, con variaciones dependiendo la especie y la etapa de la lactancia. La lactosa está formada por una molécula de galactosa que establece una unión ß1-4 con una molécula de glucosa (Figura 13.22).

Figura 13.22. lactosa

En la sacarosa es el constituyente del azúcar de mesa. Está formada por una molécula de glucosa que aporta a la unión glucosídica su oxhidrilo de posición 1 en forma alfa, y una molécula de fructosa que aporta el oxhidrilo del carbono 2 en posición beta, por lo tanto la unión glucosídica formada es de tipo α1-ß2 (Figura 13.23).

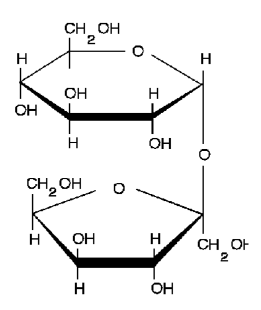


Figura 13.23. Sacarosa

Los disacáridos mencionados son constituyentes normales de la alimentación humana y los seres humanos tienen enzimas digestivas que degradan el disacárido a monosacáridos por hidrólisis de la unión glucosídica. Estas enzimas se hallan en el intestino delgado y son producidas

fundamentalmente por las células de la mucosa duodenal.

13.2. Otros disacáridos

13.2.1 Sucralosa

Es un edulcorante no calórico, Figura 13.24. Es utilizado en muchos alimentos en combinación con otros edulcorantes calóricos y no calóricos como aspartamo, acesulfame, jarabe de maíz de alta fructosa y sacarosa. A diferencia del aspartamo es resistente a la hidrólisis por temperaturas elevadas y es muy estable en un amplio rango de pH.

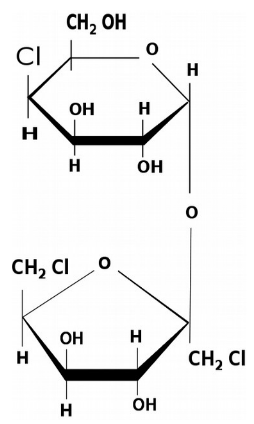


Figura 13.24. Sucralosa

la sucralosa es 600 veces más dulce que la sacarosa, el doble de la sacarina y 3 veces la del aspartamo.

13.2.2 Trehalosa

Es un disacárido que existe en algunos vegetales y permite mantener condiciones de vida aun con baja hidratación formando un gel estable, Figura 13.25. Se halla en hongos comestibles y está formada por dos glucosas unidad por enlace alfa1-alfa1, siendo por lo tanto un glúcido no reductor. La trehalasa es una enzima se halla presente en humanos y se encuentra ligada a membrana. La deficiencia de trehalasa produce síntomas gastrointestinales luego de la ingesta de trehalosa, como por ejemplo luego de la ingesta de hongos.

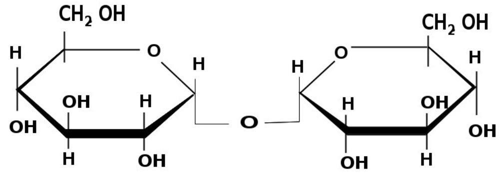


Figura 13.25. Trehalosa

La enzima se expresa mayormente en yeyuno, íleon, duodeno, pero también en riñón.

13.2.3 Celulosa microcristalina

Es un disacárido que se usa como aditivo para comidas y en la preparación de comprimidos, como excipiente. Por tener bloqueados los carbonos anoméricos con una unión glucosídica o

un metilo, no tiene poder reductor, Figura 13.27.

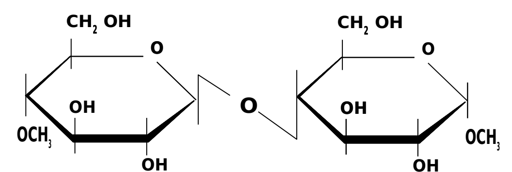


Figura 13.26. Celulosa microcristalina

13.2.4 Celobiosa

Es un disacárido originado a partir de celulosa por la enzima beta glucosidasa de plantas y bacterias pero no por la betaglucosidasa de humanos, Figura 13.27.

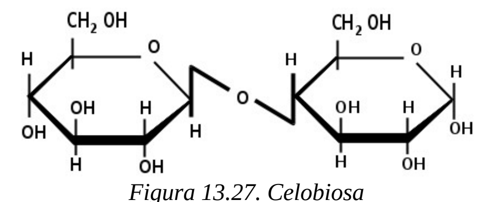


Figura 13.27. Celobiosa

Podría ser hidrolizado por bacterias con actividad beta glucosidasa en el intestino delgado humano.

Poder reductor de un carbohidrato

Un carbohidrato tiene en muchas situaciones poder reductor, es decir que puede oxidarse frente a diversas sustancias, tal es el caso de la plata y el cobre. El poder reductor se debe a la reacción de las sustancias mencionadas con el grupo aldehído o cetona, aun cuando estén formando uniones hemiacetálicas o hemicetálicas. Sin embargo si el carbono anomérico participa de una unión glucosídica pierde su poder reductor porque ya no queda más expuesto el grupo aldehído o cetona.

Por lo tanto todos los monosacáridos son reductores. Sin embargo, en los disacáridos puede o no presentarse esta propiedad. En la Figura 13.28 se muestra la maltosa. La molécula de glucosa de la derecha puede espontáneamente hidrolizar su enlace hemiacetal exponiendo el grupo aldehído (segunda fórmula). Al quedar expuesto este grupo podría reaccionar con sustancias oxidantes como el Cu^{++}, determinando que el grupo aldehído se transforme en carboxilo. A este extremo de la molécula se lo llama extremo reductor. En la unión hemiacetálica de la glucosa de la izquierda no puede hidrolizarse por estar el carbono involucrado en la unión glucosídica. Se dice que este carbono no es reductor. Por ende, la maltosa tiene poder reductor debido al monosacárido de la derecha aunque el de la izquierda no posea poder reductor. Se llama extremo no reductor al extremo contrario de la molécula con respecto al extremo reductor.

Para que un glúcido tenga poder reductor debe tener carbonos anoméricos que no estén involucrados en uniones glucosídicas. Por ello son reductores: todos los monosacáridos, la lactosa, la maltosa, pero no lo son la sacarosa ni los polisacáridos como la amilosa, la amilopectina y la celulosa.

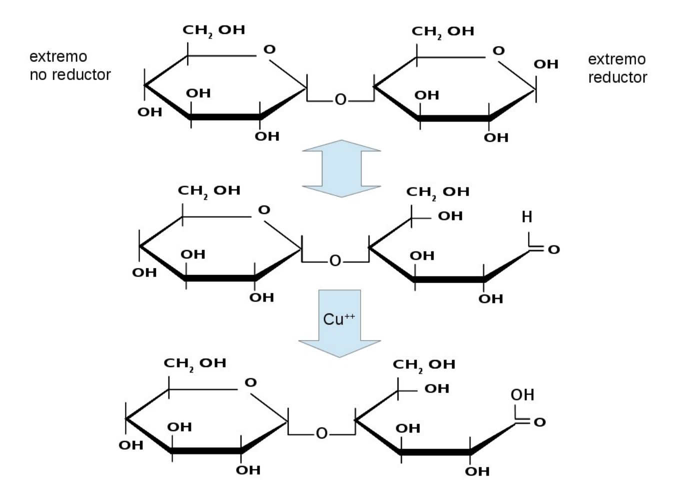


Figura 13.28. Características reductoras de maltosa.

13.2.5 Oligosacáridos

Los oligosacáridos no son comunes en una alimentación de origen natural, sin embargo en la actualidad es común el agregado de oligosacáridos formados por galactosa (Galacto Oligo Sacáridos: GOS) y formados por fructosa (Fructo Oligo Sacáridos: FOS). Son comunes en ciertas fórmulas de leches para bebés.

Galacto-oligosacáridos (GOS)

Son oligosacáridos formados por galactosa con enlaces no hidrolizables por las enzimas del humano, pero que tienen acción prebiótica, favoreciendo la acción de la flora microbiana intestinal. Sus fórmulas pueden ser variadas. A modo de ejemplo se muestra una formado por galactosas unidos por enlaces beta1-6 y una glucosa por enlace beta 1-4 (Figura 13.29)

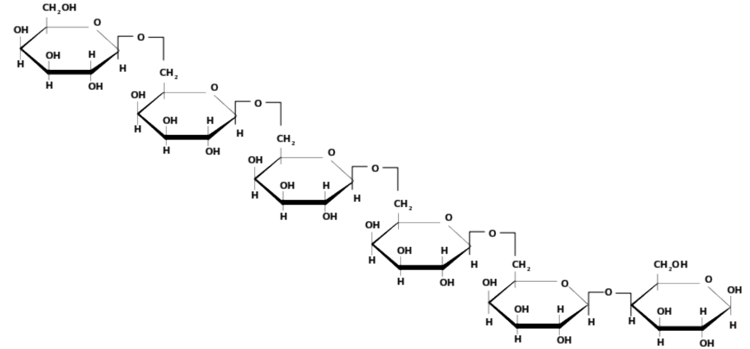


Figura 13.29. Galacto-oligosacárido

Fructooligosacárido (FOS)

Es un oligosacárido utilizado en fórmulas alimenticias para bebés, con acción prebiótica. Está formado por fructosas unidas por enlaces beta1-2 y con una glucosa con enlace alfa1-2. La Figura 13.30 muestra una de sus formas posibles

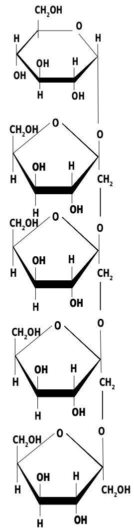


Figura 13.30.
Fructooligosacárido

13.2.6 Polisacáridos

Los polisacáridos son glúcidos formados por la unión de muchas unidades de monosacáridos unidos por enlaces glucosídicos. Dentro de los polisacáridos se describen dos grupos: los homopolisacáridos y los heteropolisacáridos.

Homopolisacáridos

Los homopolisacáridos están constituidos por un sólo tipo de monosacárido unidos por enlaces glucosídicos. En la mayoría de los casos el monosacárido se repite miles de veces. Nos dedicaremos en principio a los glucanos o dextranos, cuyo nombre deriva de ser polisacáridos formados únicamente por moléculas de glucosa. Desde el punto de vista nutricional el almidón y la celulosa son los homopolisacáridos más importantes para el ser humano. El almidón es una sustancia de reserva energética vegetal y está formado por dos fracciones con características ligeramente diferentes: la amilosa y la amilopectina. En la amilosa las moléculas de glucosa se unen por un enlace glucosídico del tipo α1-4 (Figura 13.31). Por el tipo de unión, todas las moléculas de glucosa carecen de poder reductor, ya que el carbono anomérico se halla involucrado en la unión glucosídica. La única molécula que retiene el poder reductor es la molécula que ocupa el lugar de la derecha en la representación de la Figura 13.31. El sitio ocupada por esta glucosa se llama extremo reductor, mientras que la otra punta de la molécula será el extremo no reductor

Figura 13.31. Amilosa

La amilosa es degradada por enzimas conocidas como amilasas. Existen beta y alfa amilasa. Las primeras hidrolizan a la amilosa desde el extremo no reductor en unidades de maltosa, por lo que se dice que es una exoamilasa y no se halla en seres humanos. Por otra parte el páncreas humano produce la alfa-amilasa que es una endoamilasa que produce la hidrólisis de los enlaces alfa1-4, generando moléculas de 2, 3 y más moléculas de glucosa.
La amilopectina por su parte tienen uniones del tipo α1-4 y ramificaciones que se ligan por uniones α1-6 (Figura 13.32). Es evidente, de observar la estructura, que la molécula sólo tiene un extremo reductor y en el caso esquemático mostrado tendría dos extremos no reductores.

Figura 13.32. Amilopectina

La amilopectina, glucógeno y amilosa a pesar de tener un extremo reductor, la molécula no es reductora como consecuencia de la proporción muy baja de moléculas reductoras comparadas con las no reductoras.
Se debe tener en cuenta que la representación mostrada es a los fines de mostrar sus unidades y tipo de enlace. En realidad la molécula tiene cientos de enlaces alfa1-6 por lo que se considera un polisacárido ramificado. Los enlaces alfa1-6 se originan cada una decena de unidades de glucosa.
El glucógeno es también un glucano, pero su función es de actuar como reserva energética en el hombre y otros animales. La molécula tiene la misma composición y enlaces que la amilopectina y su principal diferencia es que el glucógeno tiene mayor cantidad de enlaces alfa1-6, determinando una molécula más compacta y ramificada. La Figura 13.33 muestra esquemáticamente las estructuras de los glucanos presentes en el almidón y el glucógeno. Con círculos celeste se representa a cada molécula de glucosa. Claramente se distingue una molécula con más ramificaciones en el glucógeno con respecto a la amilopectina.

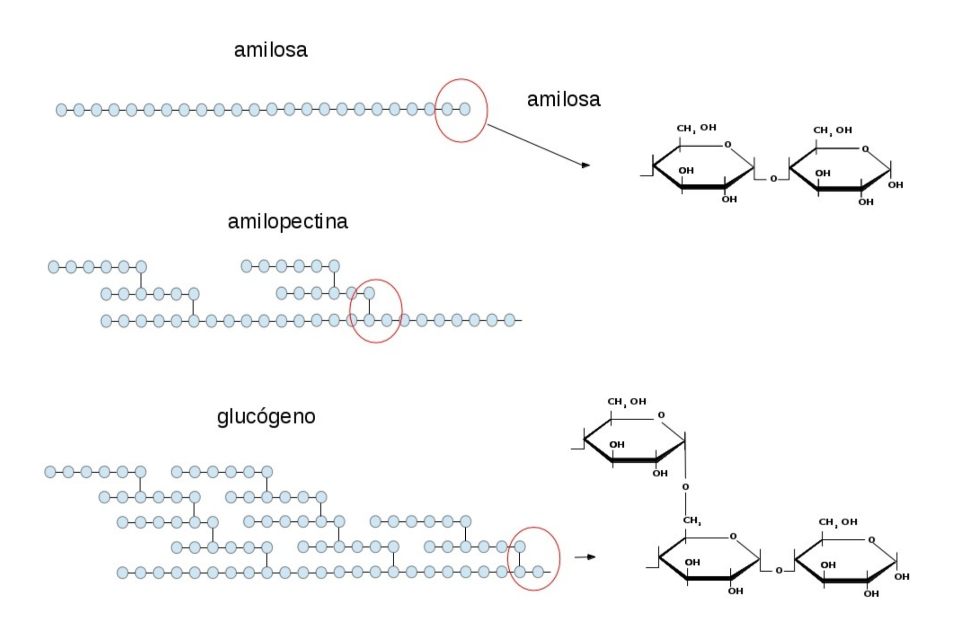


Figura 13.33. Estructura esquemática de la amilosa, amilopectina y glucógeno. Los círculos celestes representan moléculas de glucosa, los segmentos horizontales los enlaces alfa1-4 y los segmentos verticales los enlaces alfa 1-6. Los círculos rojos indican las zonas que se muestran ampliadas.

La celulosa es otro homopolisacárido de la familia de los dextranos, que es común en la composición de los alimentos de los seres humanos. Es una sustancia de origen vegetal, que cumple en éstos funciones de sostén. En la alimentación forma parte de las fibras alimentarias no digeribles e insolubles. La celulosa está compuesta por moléculas de glucosa unidas por enlace glucosídico ß1-4 (Figura 13.34). Como se deduce de la observación de la estructura y el tipo de enlace glucosídico, en cada molécula hay sólo una molécula con poder reductor y corresponde a aquella que en el esquema mostrado ocupa la posición de la derecha. El extremo de la izquierda es por lo tanto no reductor. La molécula en su totalidad es no reductora, consecuencia de la escasa cantidad de moléculas reductoras comparadas con las no reductoras.

Figura 13.34. Celulosa

Es importante notar que el sólo cambio del enlace glucosídico produce grandes cambios de propiedades y de posibilidades de digestión. Mientras la amilosa es un compuesto blanco pulverulento, capaz de aportar energía al ser humano por ser degradado en el tracto digestivo, la celulosa no es degradada por lo que no aporta energía en el hombre. Por otro lado la celulosa tiene una estructura fibrosa, es la base de la madera y el papel.

Otros homopolisacáridos de interés en las ciencias biomédicas

Inulina: es un homopolisacárido formado por fructosa, por lo que se lo considera un fructosano. Esta formado por moléculas de fructosa unidos por enlace beta1-2 (Figura 13.35). La inulina es sintetizada por algunos vegetales, no es digerida por el ser humano y se la utiliza para la medición de la velocidad de filtración glomerular.

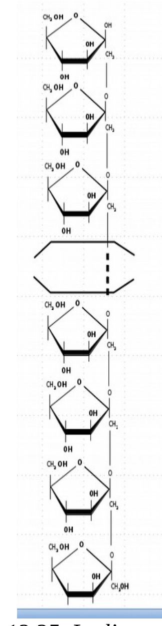


Figura 13.35. Inulina

Heteropolisacáridos

Los heteropolisacáridos están formados por muchos monosacáridos modificados como ser ácidos urónicos y aminoazúcares. Estos compuestos pueden tener cargas negativas por los grupos carboxilo de los glúcidos ácidos, además es común que tengan ligados grupos sulfatos que le confieren también carga negativa. La presencia de aminoazúcares le da la posibilidad de tener carga positiva.

La heparina es un heteropolisacárido donde las unidades que forman la molécula son glucosamina ligada a ácido glucurónico, unidos por enlaces α1-4 y ß1-4. Ambas moléculas están ligadas a un grupo sulfato (Figura 13.36). Es una sustancia con actividad anticoagulante.

Figura 13.36. Heparina

El ácido hialurónico es otro heteropolisacárido formado por ácido glucurónico ligado por enlace ß1-3 y ß1-4 con una molécula de N-acetil glucosamina. Es uno de los constituyentes del tejido conectivo (Figura 13.37).

Figura 13.37. Ácido hialurónico

El condroitín sulfato también es parte del tejido conectivo, está formado por una molécula de ácido glucurónico ligado por enlace ß1-3 y ß1-4 a otra molécula de N-acetilgalactosamina (Figura 13.38)

Figura 13.38. Condroitínsulfato

Algunos de los heteropolisacáridos mencionados y otros que no hemos descripto se asocian en un número elevado a proteínas formando estructuras muy complejas conocidas como proteoglicanos o proteoglucanos. Son estructuras que tienen un núcleo de ácido hialurónico unido a proteínas y estas a cadenas de condroitín sulfato y keratan sulfato (Figura 13.39). La variedad de proteoglucanos es muy grande y forman predominantemente parte de la matriz extracelular. Como tienen gran cantidad de moléculas con carga negativa debido a los grupos carboxilo y sulfato, así como cargas positivas debido a los grupo amino, tienden a unirse a contra-iones como el sodio, potasio y cloruro, que acarrearán agua hacia el sector.

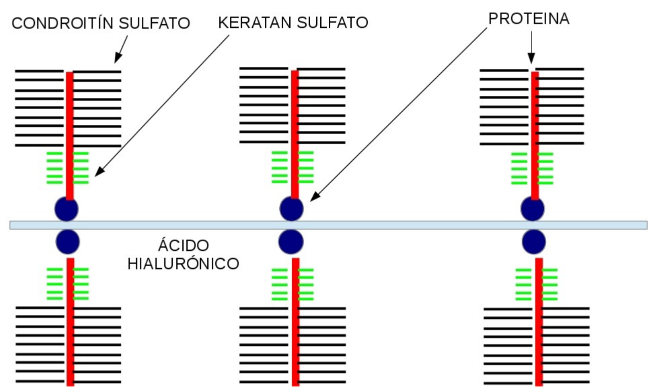


Figura 13.39. Representación esquemática de un proteoglucano.

Otros ejemplos

A continuación se detallarán algunos derivados de los glúcidos que han sido nombrados. La unión de un fosfato en la posición 6 de la glucosa produce la glucosa-6-fosfato (Figura 13.40).

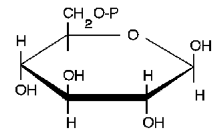


Figura 13.40. Glucosa-6-P

El reemplazo de los oxhidrilos de las posiciones 1 y 6 de la fructosa por dos grupos fosfato produce un compuesto conocido como fructosa-1,6-bisfosfato (Figura 13.41). Es importante recordar que el fosfato tiene un pKa que le confiere carga negativa a pH fisiológico, a diferencia del glúcido del cual derivan, que es neutro.

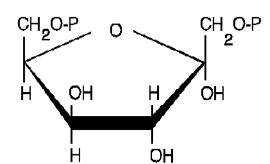


Figura 13.41. Fructosa-1,6-bisfosfato

Si el grupo aldehído del gliceraldehído se reduce a alcohol, la molécula se transforma en glicerol o glicerina (Figura 13.42).

CH_2OH
|
H – C – OH
|
CH_2OH

Figura 13.42.
Glicerol

En cambio si se oxida el grupo aldehído, éste se transforma en carboxilo produciendo glicerato. Si a este se le une un fosfato en el carbono 2, se obtiene el 2-fosfoglicerato (Figura 13.43).
Estos compuesto unidos al fosfato son sustratos y productos de rutas metabólicas relacionadas con el metabolismo de los glúcidos.

COOH
|
H – C – O-P
|
CH_2OH

Figura 13.43. fosfoglicerato

Práctica

Estructura de glúcidos

[228]) Un aminoazúcar se forma por:
a- Pérdida de oxígeno de uno de los grupos alcohólicos
b- Sustitución de un grupo hidroxilo por un grupo amino.
c- Ninguna es correcta.

[229]) La fructosa:
a- Es una cetohexosa.
b- Es una aldohexosa.
c- Es un disacárido.
d- b + c.
e- c + a.

[230]) El glucógeno:
a- Es el único polisacárido de reserva energética en los animales.
b- su estructura presenta uniones α1-4 y α1-3.
c- es un homopolisacárido.
d- a + b.
e- a+ b + c.
f- a + c.

[231]) La sacarosa está formada por:

228. b
229. a
230. f
231. c

a- 2 glucosas de igual anómero.
b- 1 glucosa α y otra ß.
c- 1 glucosa α y una fructosa ß.
d- Ninguna es correcta.

[232]) Un glúcido:
a- Puede ser un polihidroxialdehído.
b- Puede ser uns polihidroxicetona.
c- Tiene varias funciones alcohólicas.
d- Tiene principalmente función energética.
e- Todas son correctas.

[233]) ..... El almidón es un heteropolisacárido porque está formado por la amilosa y la amilopectina.

[234]) La fructosa-1,6-difosfato tiene:
a- Un P en el C-1 y uno en el C-6.
b- Dos P en el C-1 y dos en el C-6.
c- Tiene carga positiva.
d- Tiene carga negativa.
e- a + c.
f- a + d.

[235]) La 2-glucosamina presenta en su C número 2:
a- Un grupo fosfato.
b- Un grupo amina.
c- Pérdida de O del grupo oxhidrilo.
d- Ninguna es correcta.

[236]) La fructosa-1,6-difosfato:
a- Tiene dos fosfatos en C-1 y dos en el C-6.
b- Tiene entre uno y seis fosfatos en su estructura.
c- Tiene un fosfato en C-1 y otro en el C-6.
d- Tiene dos fosfatos en el carbono 6.
e- Ninguna es correcta.

[237]) ..... La glucosa es una proteína porque presenta un grupo cargado negativamente.

[238]) ..... Un disacárido puede estar compuesto por una glucosa y una galactosa porque ambos son monosacáridos.

[239]) El glucógeno es un:
a- Polisacárido.
b- Disacárido.
c- Monosacárido.
d- Oligosacárido.

[240]) ..... La sacarosa es un disacárido porque está formado por glucosa y fructosa.

[241]) El almidón:
a- Es un monosacárido.
b- Está formado por amilosa y amilopectina.

---

232. e
233. D
234. f
235. b
236. c
237. E
238. B
239. a
240. A
241. d

c- Es un polisacárido.
d- b + c.
e- Ninguna de las anteriores.

[242]) La celulosa:
a- Es un polisacárido.
b- Es un monosacárido.
c- Es un disacárido.
d- Tiene enlaces glucosídicos α1-4.
e- Tiene enlaces glucosídicos ß1-5.
f- a + e.

[243]) El glucógeno es:
a- Un homopolisacárido.
b- Un heteropolisacárido.
c- Un monosacárido.
d- b + c.

[244]) Los grupos amina y desoxi generalmente los encontramos en Carbono:
a- 1.
b- 6.
c- 4.
d- 2.
e- Ninguna es correcta.

[245]) Una α-2-desoxiglucosa va a presentar:
a- Pérdida de O.
b- Oxidación.
c- Aumento del poder oxidante.
d- Disminución del poder reductor.
e- Ninguna de las anteriores.

[246]) La amilosa:
a- Tiene estructura lineal.
b- Está formada por glucosas unidas entre si por enlaces a1-4.
c- Forma parte del almidón.
d- Todas son correctas.
e- Ninguna es correcta.

[247]) La galactosa es:
a- Un disacárido.
b- Reductor.
c- Un monosacárido.
d- b + c.

---

242. a
243. a
244. d
245. a
246. d
247. d

14. ESTRUCTURA DE LÍPIDOS

Los lípidos son estructuras caracterizadas por:

- Alto contenido en carbonos e hidrógenos.
- Ser altamente hidrofóbicas, es decir que tienen poca afinidad por agua o tiene afinidad por otros lípidos. Por esta razón se dicen que son liposolubles.
- Con poca solubilidad en solventes polares (el agua es uno de ellos) y solubles en solventes apolares o solventes orgánicos.
- Pueden tener carácter anfipático, lo que significa que una parte de su molécula tiene carácter hidrofílico y en la misma molécula otro sector tiene propiedades hidrofóbicas.
- Pueden cumplir funciones diversas: estructural, hormonal, mediador químico, reserva energética.

14.1. Clasificación de los lípidos

La clasificación que se plantea a continuación tiene como fin organizar la gran cantidad de moléculas lipídicas y tiene como criterio de clasificación la presencia o ausencia de enlaces hidrolizables en medio ácido o alcalino. Los enlaces de los lípidos que tienen esta propiedad son los enlaces del tipo éster o amida. Si el lípido no tiene enlaces hidrolizables decimos que es un lípido simple. Contrariamente si el lípido tiene enlaces éster o amida, lo clasificaremos como un lípido complejo. A su vez los lípidos simples y complejos se subdividen como lo muestra el cuadro siguiente.



1- Lípidos simples:
- 1.1- Ácidos grasos: Saturados
  - Insaturados: Monoinsaturados
    - Poli-insaturados
- 1.2- Terpenos
- 1.3- Esteroides: Esteroles
  - Hormonas corticoadrenales
  - Ácidos biliares
  - Hormonas sexuales: Andrógenos
    - Estrógenos
- 1.4- Eicosanoides: prostaglandinas
  - tromboxanos
  - leucotrienos

2- Lípidos compuestos:
- 2.1- Acilgliceroles: Monoacilgliceroles
  - Diacilgliceroles
  - Triacilgliceroles
- 2.2- Fosfoglicéridos: Ácidos fosfatídicos
  - Lecitinas
  - Cefalinas
  - Cardiolipinas

Fosfatidilinositoles
2.3- Esfingolípidos: Ceramidas
Esfingomielinas
Cerebrósidos
Gangliósidos
2.4- Ceras

14.2. Acidos grasos



Los ácidos grasos son moléculas formadas en general por una cadena lineal de carbonos con un grupo carboxilo o grupo ácido en uno de sus extremos, siendo una característica importante es que en general contienen un número par de átomos de carbono. Si todos los enlaces C-C son enlaces covalentes simples, se dice que el ácido graso es saturado. Contrariamente si un ácido graso tiene al menos dos átomos de carbono unidos por un doble enlace se dice que es un ácido graso insaturado.

14.2.1 Ácidos grasos saturados

Estas moléculas tienen un grupo carboxilo y una cadena carbonada sin dobles ligaduras. Como todo ácido graso en general tiene número par de átomos de carbono y la cadena es lineal. Los ácidos grasos saturados más comunes son: ácido palmítico (16 carbonos) o ácido hexadecanoico (Figura 14.1), ácido esteárico (18 carbonos) o ácido octadecanoico (Figura 14.2).

$$CH - (CH)_{14} - COOH$$

Figura 14.1. ácido palmítico

$$CH - (CH)_{16} - COOH$$

Figura 14.2. Ácido esteárico

Se los puede identificar con símbolos. Por ejemplo, el palmítico por tener 16 carbonos y ningún doble enlace se representa 16:0Δ. El ácido esteárico se representa 18:0Δ .

14.2.2 Ácidos grasos insaturados

Estas moléculas tienen un grupo carboxilo y una cadena carbonada con al menos una doble ligadura entre dos átomos de carbono. Como en todos los ácidos grasos por lo general tienen número par de átomos de carbono y una cadena lineal. Tienen diferente nomenclatura y representación por ejemplo si tiene 18 carbonos y una insaturación en el carbono 9 contando desde el carboxilo se lo representa $18:1\Delta^9$. También se puede decir que es un ácido graso ω-9, dado que el doble enlace está ubicado a 9 carbonos del extremo que no tiene el carboxilo. En síntesis cuando se introduce en la nomenclatura la letra Δ, los números que aparecen en la escritura cuentan posiciones desde el grupo carboxilo. Mientras que si en la nomenclatura se utiliza la letra ω, se

está contando desde el extremo opuesto al grupo carboxilo.
Los ácidos grasos insaturados los podemos dividir en monoinsaturados y poli-insaturados, según tenga un solo doble enlace carbono-carbono o más de uno, respectivamente. En los poli-insaturados los dobles enlaces se encuentran de forma conjugada, es decir cada tres carbonos, como se puede observar en los ejemplos siguientes (Figura 14.3). Dentro de los ácidos grasos monoinsaturados el más importante es el ácido oleico (18 carbonos, con una insaturación) llamado ácido-9-octadecenoico, que se puede representar: $18{:}1\Delta^{9}$. El número 18 indica el número de carbonos de la cadena, el número que antecede a la letra delta es la cantidad de dobles enlaces carbono-carbono y el número superíndice a la letra delta es la ubicación del doble enlace contando desde el grupo carboxilo. Se trata de un ácido graso insaturado ω-9, ya que la doble ligadura carbono-carbono se ubica en la posición 9 si se cuenta el número de carbonos, a partir del metilo más alejado al grupo carboxilo (Figura 14.6).

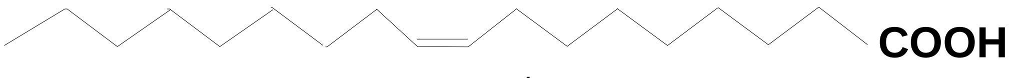


Figura 14.3. Ácido oleico

Dentro de los ácido grasos poli-insaturados los más importantes son:
1- ácido linoleico (18 carbonos, 2 insaturaciones) o ácido-9,12-octadecanodienoico o $18{:}2\Delta^{9,12}$, es un ácido ω-6 (Figura 14.4).

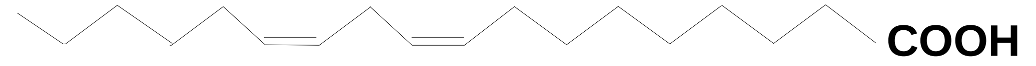


Figura 14.4. Ácido linoleico

2- Ácido linolénico (18 carbonos, 3 insaturaciones) o ácido-9,12,15-octadecanotrienoico o $18{:}3\Delta^{9,12,15}$, es un ácido ω-3 (Figura 14.30).

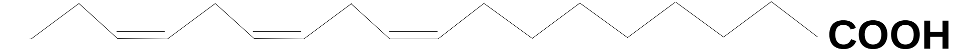


Figura 14.5. Ácido linolénico

3- ácido araquidónico (20 carbonos, 4 insaturaciones) o ácido-5,8,11,14-eicosanotetraenoico o $20{:}3\Delta^{5,8,11,14}$, es un ácido ω-6 (Figura 14.7)

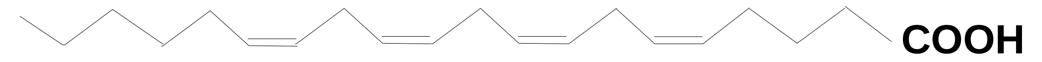


Figura 14.6. Ácido araquidónico

Punto de fusión de los ácidos grasos
El punto de fusión de los ácidos grasos es dependiente del número de dobles ligaduras y de la cantidad de carbono del compuesto. Cuanto menos carbonos tiene un ácido graso y mayor

cantidad de dobles ligaduras menor es el punto de fusión, por lo tanto es más fluido. Por ejemplo si se compara el punto de fusión de los ácidos linolénico $18:3\Delta^{9,12,15}$ y oleico $18:1\Delta^{9}$, el punto de fusión de este último es mayor por tener menor cantidad de dobles enlaces. Si se compara el ácido esteárico: 18:0Δ, con el ácido palmítico: 16:0Δ, éste último tiene menor punto de fusión por tener menor cantidad de carbonos. Esta propiedad de los ácidos grasos se transfiere a los compuestos que contengan ácidos grasos en su estructura. Es decir que si un triacilglicerol contiene en su estructura ácidos grasos de cadena carbonada corta o con abundantes dobles ligaduras, su punto de fusión será más bajo que si tuviera ácidos grasos con cadenas carbonadas largas y saturadas.

Formación de ésteres

Los ácidos grasos contienen en su estructura un grupo carboxilo. Por lo tanto gozan de todas las propiedades químicas de los grupos carboxilos. La formación de ésteres es una propiedad química habitual. Cuando un ácido graso reacciona con una molécula que contiene un grupo alcohólico, se formará un éster. La Figura 14.7 muestra la reacción de formación de un éster entre un ácido oleico y una molécula de glicerol, para formarse un monoacilglicerol. Estos enlaces son comunes en los lípidos complejos y en los lípidos que ingerimos con los alimentos. Muchas de las enzimas digestivas que posee el ser humano, destinadas a la digestión de lípidos son esterasas.

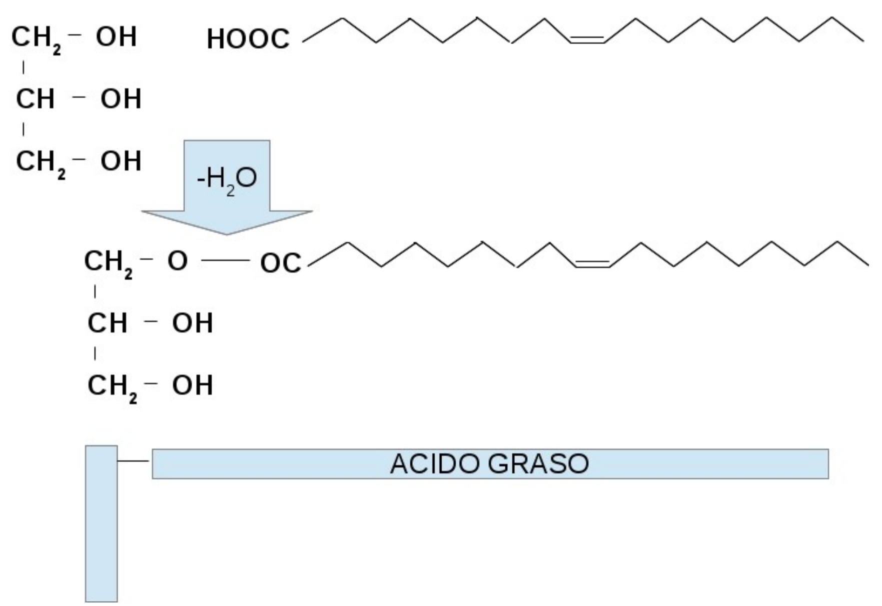


Figura 14.7. Formación de ésteres entre ácidos grasos y alcoholes

Isomería geométrica de los ácidos grasos insaturados

Los dobles enlaces de los ácidos grasos insaturados que forman parte de las membranas o se hallan almacenados son del tipo *cis*. Mientras que por procesos industriales o bien durante ciertas etapas del metabolismo pueden originarse ácidos grasos insaturados con isomería *trans*. La isomería geométrica del tipo *cis-trans*, es una tipo de isomería que se presenta cuando hay una doble ligadura y hay dos grupos diferentes unidos a cada uno de los carbonos del doble enlace. La Figura 14.2 muestra dos ácidos grasos.

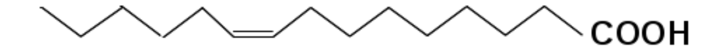




Figura 14.8. Formas cis y trans de un ácido monoinsaturado

El ácido graso superior presenta isomería del tipo *cis*. Vemos que los dos grupos iguales unidos a los carbonos se encuentran en el mismo lado de un plano delimitado por el doble enlace, en el caso de la figura, las cadenas carbonadas por encima del plano y los hidrógenos por debajo. En cambio en la figura inferior, el ácido graso tiene isomería *trans*. En este caso los enlaces desde los carbonos del doble enlace se dirigen hacia semiplanos distintos. A cada lado del plano formado por el doble enla se encuentran grupos diferentes unidos a cada carbono.



14.2.3 Esteroides

Son lípidos simples que se caracterizan por poseer en su estructura un grupo de átomos con distribución característica, formando 4 anillos fusionados que se conoce con el nombre de ciclopentanoperhidrofenantreno.

Este ciclo tiene una numeración especial de sus carbonos (Figura 14.9), la cual es importante conocer para comprender la estructura, función y metabolismo de los esteroides. Los esteroides además de la estructura mencionada tienen generalmente un grupo oxhidrilo o cetona en el carbono



Figura 14.9. Ciclopentanoperhidrofenantreno

Las familias de los esteroides es muy amplia y compleja. Sin embargo se puede hacer una clasificación basada en los grupos funcionales que se ubican en el carbono 17 y en algunos casos otros grupos de ubicación especial en la estructura. De acuerdo al grupo sustituyente del carbono

17 los esteroides pueden ser:
1- *Esteroles*: tiene una cadena carbonada ramificada. El miembro más conocido de este grupo es el colesterol (Figura 14.10). Otros miembros de la familia son el zimosterol, desmosterol, 7-dehidrocolesterol y fitoesteroles, entre otros. En general reconocemos estas estructuras por su nombre ya que es común que su nombre termine en "esterol".

Figura 14.10. Colesterol

2- *Ácidos biliares*: tiene una cadena carbonada con un grupo carboxilo. Habitualmente tienen oxhidrilos en carbonos 7 y 12 además del oxhidrilo en carbono 3, Figura 19.24.

Figura 14.11. Un ácido biliar

Podemos distinguir estas moléculas por su nomenclatura. Pueden expresarse como ácidos o sales. Por ejemplo: ácido cólico o colato, ácido desoxicólico o desoxicolato, ácido litocólico o litocolato. En algunas circunstancias el grupo carboxilo puede estar ligado a aminoácidos como la glicina o la taurina, formando en tales casos estructuras denominados ácido taurocólico o taurocolato, ácido glicocólico o glicocolato.
3- *Hormonas sexuales*: estrógenos y andrógenos tiene un grupo oxhidrilo o cetona en el carbono 17. Ejemplo de estrógenos: estradiol, ejemplo de andrógenos: testosterona (Figura 14.12). La progesterona también es una hormona que consideramos dentro de este grupo, pero en el carbono 17 tiene una cadena de dos carbonos con un grupo cetona (Figura 14.13).

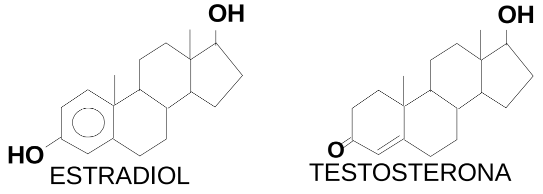


Figura 14.12. Un estrógeno y un andrógeno

Figura 14.13. Progesterona

4- *Hormonas corticoadrenales*: Estas hormonas se producen en la corteza suprarrenal. Esta glandula se divide en tres partes que desde la periferia hacia el interior se las nombra como zonas glomerular, fascicular y reticular. Cada una de las zonas producen los mineralocorticoides, glucocorticoides y hormonas sexuales respectivamente.

Los mineralocorticoides tiene como rasgo distintivo una cadena carbonada de dos carbonos con cetona y oxhidrilo en carbono 17 además de una aldehído en carbono 18. Su principal exponente es la aldosterona (Figura 14.14).

Figura 14.14. Aldosterona

Por su parte los glucocorticoides tiene también una cadena de dos carbonos con oxhidrilo en posisicón 17 y 21. El cortisol es el principal exponente de esta familia (Figura 14.15).

Figura 14.15. Cortisol

por último las hormonas sexuales corticoadrenales son similares a los andrógenos. Con un oxhidrilo o cetona en carbono 17. La dehidroepiandrosterona es un conocido ejemplo de este tipo de hormonas (Figura 14.16).

Figura 14.16. Dehidroepiandrosterona

14.2.4 Terpenos

Los terpenos son lípidos altamente hidrofóbicos que en general son compuestos intermedios en las vías metabólicas para la obtención de otros productos biológicos. Para que una molécula se considere un terpeno debe poder dividirse su estructura carbonada en unidades de isopreno (Figura 14.17), compuesto cuyo nombre sistemático es 2-metil buta-1,3-dieno, si bien como se verá al estudiar su metabolismo no derivan de este compuesto. Aquellas estructuras que derivan de terpenos se llaman terpenoides.

$$CH_2 = C(CH_3) - CH{=}CH_2$$

Figura 14.17. Isopreno

Pertenecen a la familia de los terpenoides moléculas como la vitamina A y algunos precursores de la síntesis del colesterol.

Clasificación

Los terpenos o terpenoides se clasifican según el número de unidades de isopreno en los que puede dividirse la estructura. Así, los clasificamos en

Hemiterpenos: 1 unidad de isopreno o 5 carbonos.
Monoterpenos: 2 unidad de isopreno o 10 carbonos.
Sesquiterpenos: 3 unidad de isopreno o 15 carbonos.
Diterpenos: 4 unidad de isopreno o 20 carbonos.
Triterpenos: 6 unidad de isopreno o 30 carbonos.
Tetraterpenos: 8 unidad de isopreno o 40 carbonos.
Politerpenos: más de 8 unidad de isopreno o más de 40 carbonos.

A continuación analizamos la estructura del escualeno (Figura 14.18), un precursor inmediato del colesterol. Las lineas rojas muestran la división de la molécula en unidades de isopreno. Como se puede observar, la estructura completa ha quedado dividida en 6 unidades de 5 carbonos. Por lo tanto podemos decir que el escualeno es un triterpeno

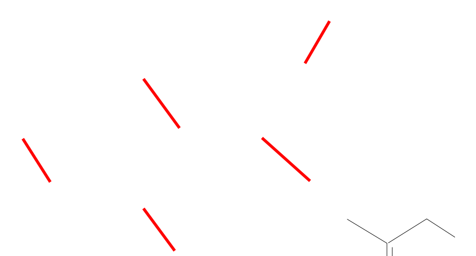


Figura 14.18. Estructura del escualeno y su división en unidades de isopreno

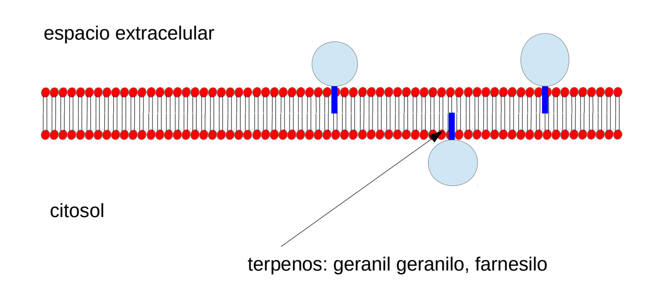
Otro ejemplo es el *cis* y *trans* retinal, compuestos derivados de la vitamina A e involucrados en el proceso de captación del estímulo lumínico en la retina. En la Figura 14.19 se muestra el transretinal, un diterpeno, por estar formado por 20 carbonos y poder dividirse en 4 unidades de isopreno.

COH

Figura 14.19. Transretinal

Prenilación de proteínas

La prenilación de proteínas es un proceso que consiste en unir una estructura terpenoide a una proteína, habitualmente en el grupo sulfhidrilo de una cisteína de la proteína y que como consecuencia adosa a la proteína una cadena carbonada de alto carácter hidrofóbico. Por lo tanto, esta estructura puede unirse a la zona hidrofóbica de la membrana y quedar la proteína anclada a la misma. Este mecanismo de anclaje funciona con muchas proteínas involucradas en la transducción de las señales de hormonas y citoquinas, la Figura 14.20 esquematiza la forma de unión. La cadena formada por el terpeno que se une a una cisteína es la que se ancla en la zona hidrofóbica de la membrana



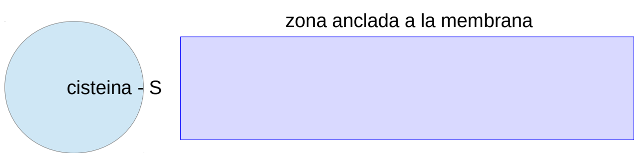


Figura 14.20. Esquema superior, membrana con proteínas ancladas del lado externo e interno. La figura inferior representa en celeste una proteína que se une a una cadena terpenoide a través de un residuo cisteína.

14.2.5 Eicosanoides

Se conocen como eicosanoides a un conjunto de moléculas derivadas del ácido araquidónico. Dentro de este grupo se hallan las prostaglandinas, los tromoboxanos y los leucotrienos. Las prostaglandinas se sintetizan a partir de la prostaglandina H2 (PGH2), quien se sintetiza a partir del ácido araquidónico por acción de la enzima ciclooxigenasa. Por su parte los leucotrienos se sintetizan a partir del ácido 5-hidroperoxi eicosanotetraenóico, molécula que se sintetiza a partir de ácido araquidónico por acción de la enzima lipooxigenasa, Figura 14.21.

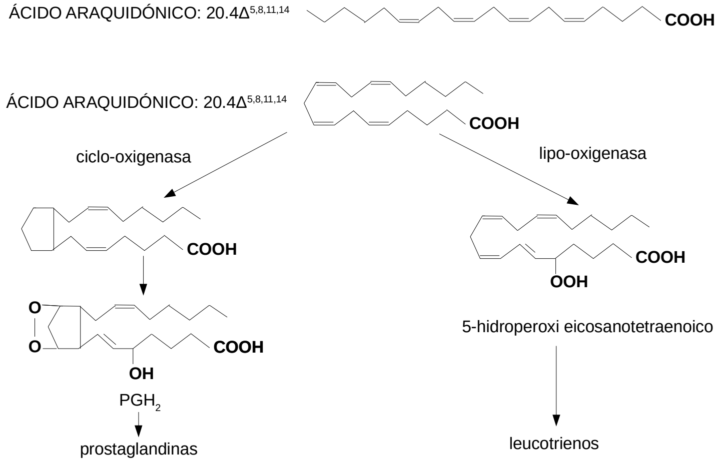


Figura 14.21. En la parte superior se muestra el ácido araquidónico de manera lineal y a continuación se muestra plegado para entender con más facilidad el proceso de síntesis de los eiosanoides.

Prostaglandinas

Las prostaglandinas derivan del ácido araquidónico por ciclación entre carbonos 8 y 12 (Figura 14.21). Tienen un grupo carboxilo y dos cadenas carbonadas. Su función es regular la función celular. Si bien hay estructuras muy variadas, las prostaglandinas tienen grupos oxhidrilos y/o cetona en los carbonos 9 y 11. Según la ubicación de estos grupos, las prostaglandinas pertenecen a diferentes series: D, E o F. Las estructuras están simplificadas para su mejor comprensión en la Figura 14.22

O OH COOH OH O COOH OH OH COOH

PGD PGE PGF

Figura 14.22. Prostaglandinas D (PGD), E (PGE) y F (PGF)

Leucotrienos

Los leucotrienos son derivados del 5-HPETE y se identifican con letras y números, por ejemplo LTA4, el número 4 indica la cantidad de dobles enlaces. En la Figura 14.23 se muestran la estructura de algunos leucotrienos, con algunas simplificaciones con el fin de aumentar la comprensión. En general se diferencian por el sustituyente unido al carbono 6 de la estructura.

COOH O OH COOH OH COOH OH

LTA4 LTB4 LTC4

GLUTAMATO — CISTEÍNA — GLICINA

Figura 14.23. Leucotrieno A4 (LTA4), leucotrieno B4 (LTB4) y leucotrieno C4 (LTC4)

Tromboxanos

Son eicosanoides derivados de la PGH2. Al eicosanoide se agrega un oxígeno, formando un heterociclo con C y O, Figura 14.24.

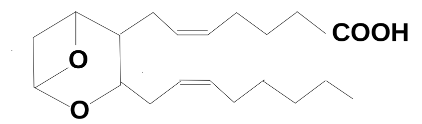


Figura 14.24. Tromboxano

14.2.6 Acilgliceroles

Estos lípidos constan de una molécula de glicerol en la que se esterifican (unión por enlace éster) ácidos grasos. Su principal función es reserva energética. Según la cantidad de ácidos grasos esterificados se clasifican en monoacilgliceroles, diacilgliceroles y triacilgliceroles.



Monoacilgliceroles: Tiene un ácido graso, que puede estar esterificado en alguno de los carbonos número 1 del glicerol. En tal caso la molécula se llama

1-monoacilglicerol. Cuando el ácido graso se halla esterificado en el carbono secundario del glicerol, la molécula es un 2-monoacilglicerol. La Figura 14.25 muestra un monoacilglicerol esterificado con un ácido oleico esterificado en la posición 1, correspondiéndole el nombre de 1-oleil glicérido. Con rectángulos celestes se representa esquemáticamente este 1-monoacilglicerol.

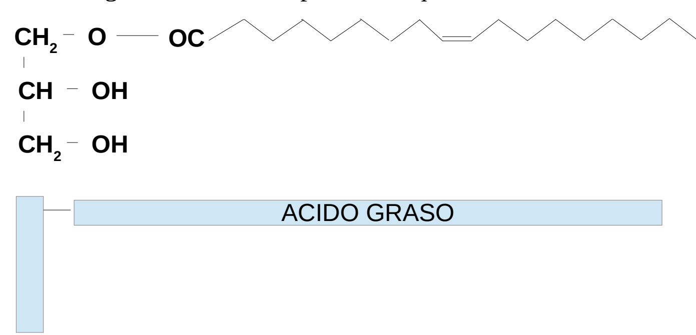


Figura 14.25. Monoacilglicerol con un ácido oleico esterificado. Dibujo inferior representación esquemática de un monoacilglicerol

Un 2-monoacilglicerol se muestra en la Figura 14.26

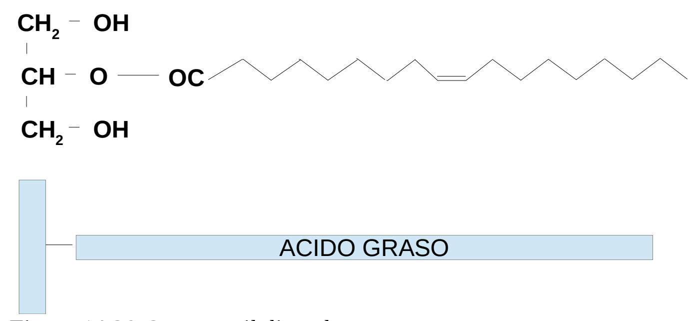


Figura 14.26. 2-monoacilglicerol

Diacilglicerol: es un acilglicerol que tiene dos ácidos grasos esterificados. En el caso que los dos ácidos grasos se encuentren en los carbono 1 y 2, se dice que es un 1,2-diacilglicerol. Cuando los dos ácidos grasos se encuentran en el carbono 1 y 3 se llama 1,3-diacilglicerol. En la Figura 14.27 se muestran dos diacilgliceroles donde el ácido graso es el ácido oleico.

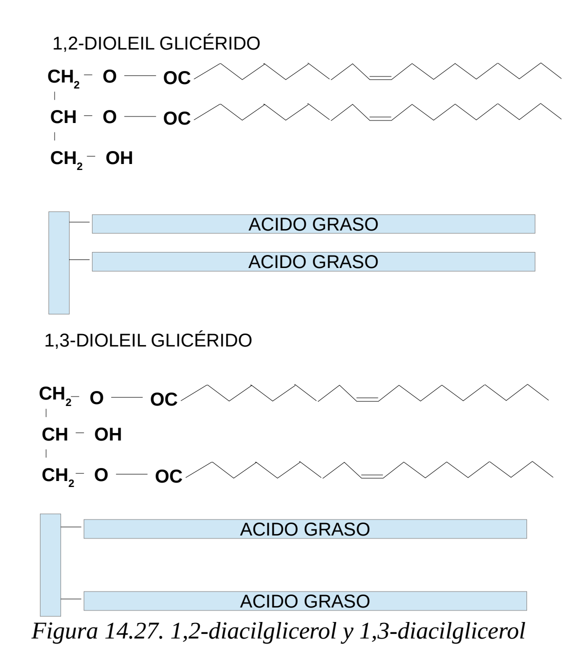


Figura 14.27. 1,2-diacilglicerol y 1,3-diacilglicerol

Triglicéridos o triacilglicéridos: en estos compuestos los tres oxhidrilos del glicerol están esterificados con ácidos grasos (Figura 14.28). Se conocen como grasas neutras y son los constituyentes de la grasa animal, los aceites comestibles y la margarina.

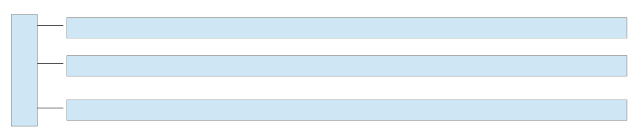


Figura 14.28. Representación esquemática de un triacilglicerol

Nomenclatura: por ejemplo si un triacilglicerol tiene esterificado en posición 1 y 2 dos ácidos esteáricos y en la posición 3, un ácido oléico se llamará: 1,2-diestaril-3-oleilglicérido.

Estos lípidos se hallan formado gran parte de las células conocidas como adipocitos, que forman parte del tejido adiposo. Su función es almacenamiento de energía.

El punto de fusión de los triacilgliceroles depende del largo de la cadena carbonada y de la cantidad de insaturaciones de los ácidos grasos que lo forman. Como se desarrolló en el tema ácidos grasos, cuanto más larga la cadena carbonada y menor el número de insaturaciones, mayor el punto de fusión y mayor probabilidad que a temperatura ambiente se halle en estado sólido. Por ejemplo, el aceite de oliva, que es líquido a temperatura ambiente está formado por triacilgliceroles con alto contenido de ácidos grasos mono-insaturados. En cambio la margarina, está formada también por un triacilglicérido, pero estos tienen un menor porcentaje de ácidos grasos monoinsaturados. No hallándose diferencias importantes entre las cantidades de saturados y polinsaturados, Figura 14.29.

	Kcal/100g	% agua	% lipidos	ácidos grasos saturados g/100g	ácidos grasos monoinsaturados g/ 100g	ácidos grasos polinsaturados g/100g
aceite de oliva	900	0	100	17.00	71.10	12.40
Margarina	747	16	83.0	20.30	49.80	12.90

Figura 14.29.Fuente http://www.argenfoods.unlu.edu.ar

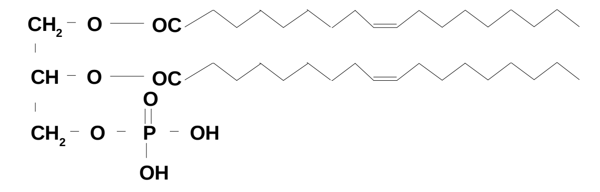
14.2.7 Fosfoglicéridos



Estos lípidos tiene en su estructura glicerol, ácidos grasos y fosfato. Pueden tener otras estructuras químicas unidas al fosfato, muchas veces amino alcoholes, alcoholes o aminoácidos. Estos compuestos al tener fosfato en su molécula tienen carga negativa lo que hace que una parte de la molécula sea hidrofílica y la correspondiente a la cadeba carbonada de los ácidos grasos es hidrofóbica. Por lo tanto estas moléculas son anfipáticas. Su función principal es constituir las estructuras de la bicapa lipídica de las membranas biológicas.

Existen diferentes tipos fosfoglicéridos, de los cuales describiremos los más importantes

1- *Ácido fosfatídico*: contiene glicerol, con dos ácidos grasos esterificados en carbonos 1 y 2, en el carbono 3 tiene esterificado un fosfato. En la Figura 14.30 podemos ver un ácido fosfatídico con dos ácidos oléicos esterificados en carbonos 1 y 2 del glicerol y un fosfato en el carbono 3. En la parte inferior tenemos una representación esquemática de la molécula, donde la barra vertical representa al glicerol, las dos barras largas horizontales a los ácidos grasos y el círculo al grupo fosfato.



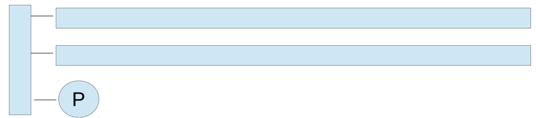


Figura 14.30. Estructura de ácido fosfatídico. En la parte inferior forma esquemática que utilizaremos para representarlo

2- *Lecitina*: tiene la misma estructura que el ácido fosfatídico con la diferencia que en el fosfato tiene unido una base nitrogenada conocida como colina. Se conoce también con el nombre de fosfatidilcolina. En la Figura 14.31 se muestra la formula de una fosfatidil colina que contiene en su estructura dos ácidos oleicos. En la misma figura se representa esquemáticamente la misma, notándose que sobre el fosfato existe una carga negativa y sobre la colina una carga positiva. Por

estas cargas y la presencia de oxígeno en las uniones éster, el extremo izquierdo de la molécula es hidrofílico, mientras que las dos cadenas carbonadas de los ácidos grasos son hidrofóbicas, dando a la molécula un carácter anfipático. En la misma figura se representa esquemáticamente a la molécula como una zona hidrofílica representada por un círculo con ambas cargas y dos cadenas hidrofóbicas.

CH_2 – O — OC
CH – O — OC
O
CH_2 – O – P – O – CH_2 – CH_2 – N $(CH_2)_3^+$
OH

P +

-+

Figura 14.31. Fosfatidil colina o lecitina

3- *Cefalinas*: es un ácido fosfatídico con una molécula de etanolamina unida al fosfato Figura 14.32. Sinónimo fosfatidiletanolamina. Son estructuras importantes al igual que las lecitinas en la formación de la bicapa lipídica de las membranas biológicas.

CH_2 – O — OC
CH – O — OC
O
CH_2 – O – P – O – CH_2 – CH_2 – NH_3^+
OH

Figura 14.32. Fosfatidil etanolamina

4- *Fosfatidilinositol*: es un ácido fosfatídico que tiene unido al fosfato una molécula conocida como inositol. Esta molécula forma parte de las membranas biológicas y tiene un rol importante en los mecanismos de acción de las hormonas sobre receptores de membrana. La acción de las hormonas sobre ciertos receptores activan enzimas que producen la hidrólisis del inositol, el que puede generar cambios en el interior celular, desencadenando procesos bioquímicos específicos. Existen diferentes tipos de fosfatidilinositoles, en función del número de fosfato que se hallan unidos al inositol. En la Figura 14.33 se muestra el fosfatidil inositiol-4,5-bisfosfato.

Figura 14.33. Fosfatidil inositol

5- *Cardiolipina*: son dos ácido fosfatídicos ligados por una molécula de glicerol, Figura 14.34.

Figura 14.34. Cardiolipina o difosfatidil glicerol



14.2.8 Esfingolípidos

Son lípidos compuestos por una molécula de esfingol o esfingosina, que es un alcohol con un grupo amino y una cadena carbonada, Figura 14.35.

Figura 14.35. Esfingosina o esfingol

Los esfingolípidos son lípidos cuya función es constituir membranas. Dentro de esta familia se encuentran:

1- *Ceramidas*: tiene una molécula de esfingol con un ácido graso unido al grupo amino por una unión amida. Figura 14.36.

Figura 14.36. Ceramida

2- *Esfingomielinas*: es una ceramida con un fosfato esterificado en el oxhidrilo del esfingol. Unido

al fosfato se puede encontrar una molécula de colina o etanolamina (Figura 14.37).

Figura 14.37. Esfingomielina

3- *Cerebrósidos*: es una ceramida con un monosacárido unido al oxhidrilo del esfingol. En la Figura 14.38 se muestra la estructura de un galactocerebrósido.

Figura 14.38. Galactocerebrósido

4- *Gangliósidos*: son similares a los cerebrósidos con la diferencia que en lugar de un monosacáridos tiene un oligosacárido. En estos oligosacáridos es común hallar estructuras monosacarídicas modificadas como el ácido siálico o ácido N-acetil-neuramínico, estructura que tiene carga negativa a pH neutro. Pueden tener otros monosacáridos diferentes en la estructura oligosacarídica. En la Figura 14.39 se muestra el gangliósido GM1. Suelen tener esterificados ácidos grasos de cadena más larga que los que se hallan en los triglicéridos. Entre ellos hallamos los ácidos nervónicos, lignosérico.

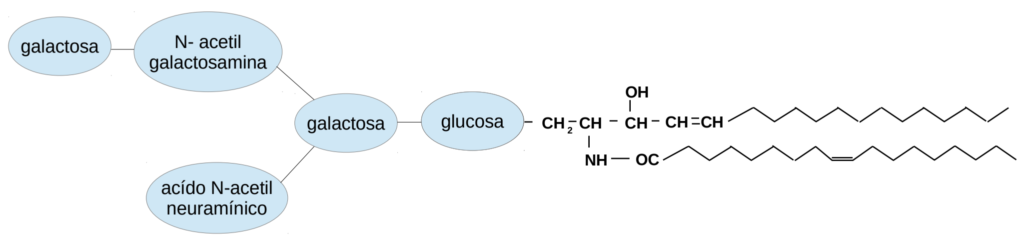


Figura 14.39. Gangliósido GM1

5- *Globósido:* son oligosacáridos, pero tiene estructura neutra, es decir carecen de monosacáridos aminados o con grupos ácidos como el ácido siálico.

14.3. Práctica

248)- En la estructura que se da a continuación marque:

248. q- Fosfoglicérido, glicerolípido, fosfolípido, lípido anfipático,

```
CH2 O — CO — CH2 — (CH2)n — CH3
 |
CH  O — CO — CH2 — (CH2)n — CH3
 |        O
 |        ||
CH2 O —   P — O — CH2 — CH — NH2
          |               |
          OH              COOH
```

a- un fosfato
b- Un grupo que pueda tener carga positiva.
c- Un glicerol.
d- Una cadena carbonada alifatica.
e- Un éster.
f- Un éster fosfórico.
g- Un grupo con carga negativa.
h- La parte más apolar de la molécula.
i- Un enlace C-C saturado.
j- Un carboxilo.
k- Una amina.
l- La parte más polar de la molécula.
m- Dibuje la molécula utilizando un modelo de bloques.
n- Dibuje la molécula taquigráficamente.
o- Dibuje la molécula lo más esquemáticamente posible.
p- ¿En que lugar de la célula se encuentra esta molécula de acuerdo a su estructura?
q- Clasifique a esta molécula como:
Fosfoglicérido.
Esfingolípido.
Glicerolípido
Prostaglandina
Cerebrósido
Ácido graso esencial
Ácido graso
Fosfolípido
Lípido anfipático
Esteroide.
Esfingomielina

[249]). El colesterol:
a- Es un esteroide.
b- Tiene en el carbono 17 una cadena carbonada ramificada
c- Es un acilglicerol
d- a + b.
e- Ninguna de las respuestas es correcta.

[250]) a- Identificar que sustancia es la estructura siguiente

249. d
250. a- Esteroide, colesterol

.

b- Marcar con un círculo una cadena carbonada ramificada.

c- Marcar con una flecha un grupo que pueda formar puente de hidrógeno.

d- Marcar con un circulo un doble enlace.

[251]) a- Indicar que sustancia es la siguiente estructura.

$CH_2O - CO - CH_2 - (CH_2)_n - CH_3$

$CH\ O - CO - CH_2 - (CH_2)_n - CH_3$

$CH_2O - P(=O)(OH) - OH$

b- Marcar con un círculo un enlace éster fosfórico.

c- Marcar con una flecha un grupo que pueda tener carga negativa.

d- Indicar en que sitio celular se la puede encontrar.

[252]).

a- Colocar el nombre de la siguiente estructura.

$CH_2O - CO - CH_2 - (CH_2)_n - CH_3$

$CH\ O - CO - CH_2 - (CH_2)_n - CH_3$

$CH_2O - P(=O)(OH) - O - CH_2 - CH_2 - N(CH_3)_3^+$

251. a- Ácido fosfatídico, d- constituyente de membranas
252. a- Fosfatidilcolina, d- membranas

b- Indicar encerrando con un círculo la zona de la molécula con características hidrofílicas.
c- Con una flecha marcar un enlace éster.
d- Indicar en que lugar de la célula se encuentran este tipo de moléculas.

[253]). En la siguiente estructura

$$CH_2\,O-CO-CH_2-(CH_2)_n-CH_3$$
$$|$$
$$CH\;\;O-CO-CH_2-(CH_2)_n-CH_3$$
$$|$$
$$CH_2\,O-CO-CH_2-(CH_2)_n-CH_3$$

a- Marcar con una flecha un enlace éster
b- Marcar con un círculo la porción hidrofóbica
c- La sustancia de la figura es: ....

[254]). Los ácidos biliares:
a- Son esteroides.
b- Tiene en el carbono 17 una cadena carbonada ramificada.
c- Son acilgliceroles.
d- a + b.
e- Ninguna de las respuestas es correcta.

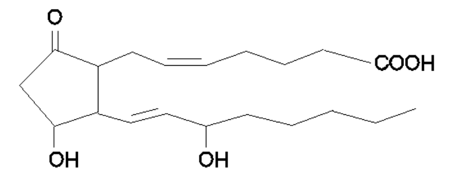
[255]).
a- Identificar si la siguiente estructura es hidrofóbica, hidrofílica o anfipática.

$$CH_2\,O-CO-CH_2-(CH_2)_n-CH_3$$
$$|$$
$$CH\;\;O-CO-CH_2-(CH_2)_n-CH_3$$
$$|\qquad\quad O$$
$$|\qquad\quad ||$$
$$CH_2\,O-P-O-CH_2-CH_2-NH_2$$
$$|$$
$$OH$$

b- Indicar la zona hidrofóbica de la molécula.
c- Marcar un éster fosfórico.
d- Nombrar un sitio celular donde se encuentren estas moléculas.

[256])a- Indicar a partir de que compuesto se origina la siguiente estructura.

253. c- Triacilglicerol
254. a
255. a- Anfipática, d- Membranas
256. a- Ácido araquidónico, b- prostaglandina



b- Dar el nombre de la estructura.
c- Marcar con un circulo el grupo que dará a la molécula carga negativa.
d- Marcar un grupo cetona.
e- Marcar un doble enlace cis y un doble enlace trans.

[257]). El colesterol:
a- Tiene un ciclo pentanoperhidrofenantreno.
b- Tiene en el carbono 17 un grupo carboxilo.
c- Es un acilglicerol.
d- a + b.
e- Ninguna de las respuestas es correcta.

257. a

15. ESTRUCTURA DE AMINOÁCIDOS Y PROTEÍNAS

15.1. Estructura de aminoácidos

Los aminoácidos son compuestos químicos que contienen al menos un grupo carboxilo y un grupo amino. Un conjunto de estos compuesto tienen ambos grupos unidos a un mismo carbono llamado carbono alfa. A estas estructuras se las conoce como α-aminoácidos, y son las moléculas que por polimerización forman las proteínas. La Figura 15.1 muestra la estructura básica de un α-aminoácido. El carbono α se halla siempre unido a un carboxilo, un grupo amino, un hidrógeno y una cadena lateral, que varía de un aminoácido a otro, representaándose con la letra R.



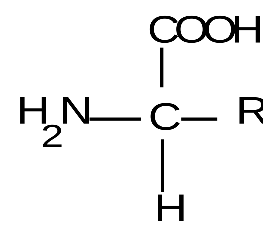


Figura 15.1. Estructura básica de un α-aminoácido.

Los α-aminoácidos pueden clasificarse según diferentes criterios. Teniendo en cuenta la posibilidad que tienen los seres humanos de sintetizarlos o no, se clasifican en esenciales y no esenciales.

Aminácidos esenciales	Aminoácidos no esenciales
arginina	glutamato
histidina	aspartato
lisina	glutamina
leucina	asparragina
isoleucina	prolina
valina	glicina
treonina	serina
triptofano	alanina
fenilalanina	tirosina
metionina	cisteína

Algunos de ellos en ciertas circunstancias pueden no ser esenciales, ya que la pequeña producción que existe en las células puede llegar a ser suficiente.

Según su cadena lateral o grupo R se pueden clasificar en:

Apolares: valina, isoleucina, leucina, triptofano, prolina, metionina, fenilalanina, glicina, alanina.

Polares sin carga: glutamina, asparragina, treonina, serina, cisteína, tirosina.

Polares con carga positiva también llamados básicos o diaminomonocarboxílicos: lisina, arginina, histidina.

Polares con carga negativa o ácidos o monoaminodicarboxílicos: glutamato, aspartato.

Las estructuras de los aminoácidos se dan a continuación

COOH
$H_2N - C - CH_3$
H

Figura 15.2. Alanina

COOH   NH
$H_2N - C - CH_2 - CH_2 - CH_2 - NH - C - NH_2$
H

Figura 15.3: arginina

COOH
$H_2N - C - CH_2SH$
H

Figura 15.4. cisteína

COOH
$H_2N - C - CH_2 - CO\ NH_2$
H

Figura 15.5. Asparagina

COOH
$H_2N - C - H$
H

Figura 15.6. Glicina

COOH
$H_2N - C - CH_2 - CH_2 - COOH$
H

Figura 15.7. Ácido glutámico

$H_2N—C(H)(COOH)—CH_2—COOH$

Figura 15.8. ácido aspártico

$H_2N—C(H)(COOH)—CH(CH_3)—CH_2—CH_3$

Figura 15.9. isoleucina

$H_2N—C(H)(COOH)—CH_2—C$ (anillo imidazol: C — CH, HN, N, C—H)

Figura 15.10: histidina

$H_2N—C(H)(COOH)—CH_2—C_6H_5$

Figura 15.11. Fenilalanina

$H_2N\ C(H)(COOH)\ CH_2\ CH(CH_3)\ CH_3$

Figura 15.12. leucina

$H_2N—C(H)(COOH)—CH_2—CH_2—CO\,NH_2$

Figura 15.13. Glutamina

$H_2N—C(H)(COOH)—CH_2—CH_2—S—CH_3$

Figura 15.14. Metionina

$H_2N—C(H)(COOH)—CH_2—CH_2—CH_2—CH_2—NH_2$

Figura 15.15. Lisina

Figura 15.16. Prolina

Figura 15.17. Serina

Figura 15.18. Treonina

Figura 15.19. Tirosina

Figura 15.20. Valina

15.1.1 Propiedades ácido base

Los aminoácidos tienen la posibilidad de ceder protones a través de sus grupos carboxilo y amino. Para comprender el tema es imprescindible recordar el concepto e interpretación del valor de pKa desarrollados previamente en este libro. Dado que el pKa de los grupos carboxilo tienen un valor aproximado a 5 y los grupos amino un pKa aproximados a 9, si colocáramos un aminoácido en un medio de pH menor a 5 se hallarían ambos grupos sin disociar. Al ir subiendo el pH, el primer grupo que perdería su protón sería el de menor pKa, es decir el carboxilo. Este grupo adquiriría

carga negativa y a un valor de pH igual al pKa (en este ejemplo 5) el 50% estaría sin disociar y el 50% disociado (moléculas rojas y azules de la Figura 15.21). Si seguimos aumentado el pH la forma azul decrecería para transformarse en la forma disociada del grupo amino, representada por la figura y línea rosa. A pH=9 el 50 % de las moléculas se hallarían en forma azul y el 50% en forma rosa. Esta propiedad de los grupos amino y carboxilo determina que la molécula de un aminoácido pueda tener diferente carga de acuerdo al pH en que se halla. Según se deduce de la Figura 15.21, a pH<5 predominaría la forma roja (con carga positiva). A 5<pH<9, predominaría la forma azul, sin carga. A pH>9 predominaría la forma rosada, con carga negativa.

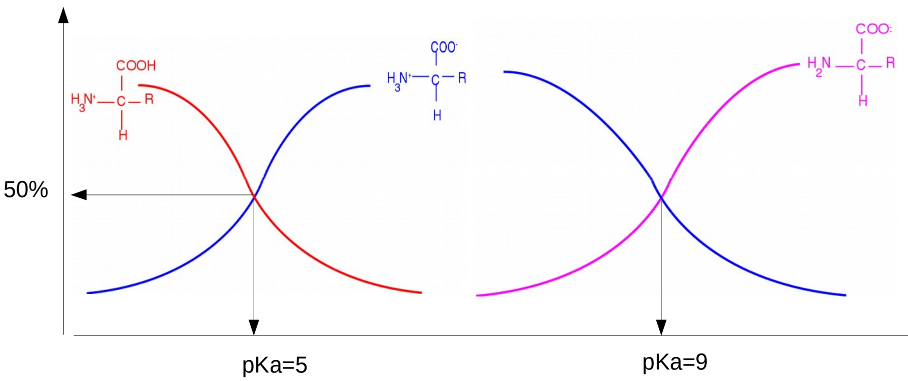


Figura 15.21. Especies iónica de un aminoácido en función del pH de la solución

Por esta razón a pH cercano a la neutralidad, es decir a pH fisiológico, un aminoácido se halla como un ion dipolar, es decir con los grupos amino y carboxilo ionizados, Figura 15.22.

COO^-
|
H_3N^+ — C — R
|
H

Figura 15.22. Ion dipolar

Una aplicación práctica de esta propiedad es la electroforesis, que es un fenómeno por el cual una molécula se mueve en un campo eléctrico. Debemos recordar que cargas de signo contrario se atraen y del mismo signo se repelen. Si una partícula cargada se coloca entre dos polos: uno positivo y otro negativo, si la molécula es positiva, migrará al polo negativo o cátodo, mientras que si la molécula es negativa, migrará al polo positivo o ánodo.

Veamos este concepto aplicado a los aminoácidos. Si colocamos un aminoácido a diferentes pH, tendremos que el mismo tiene carga diferente de acuerdo a al pH y su relación con los valores de los pKa. Si a ese medio con diferente pH le aplicamos un polo positivo y uno negativo el aminoácido migrará hacia el polo de signo contrario. Analicemos la Figura 15.23. Si el aminoácido se halla a pH<5, predominará la molécula roja, con carga positiva y que se

moverá por lo tanto hacia el cátodo. Si el aminoácido estuviera en un medio de pH comprendido entre 5 y 9 predominaría la forma azul con ambos grupos ionizados y por lo tanto sin carga neta. Si en estas condiciones aplicamos un campo eléctrico, el aminoácido permanecerá en su sitio sin desplazarse, porque no tiene carga neta. Contrariamente, si el pH fuera mayor a 9, predominaría la forma disociada de ambos grupos (molécula rosa) y por ende tendría carga negativa, migrando hacia el ánodo o polo positivo.

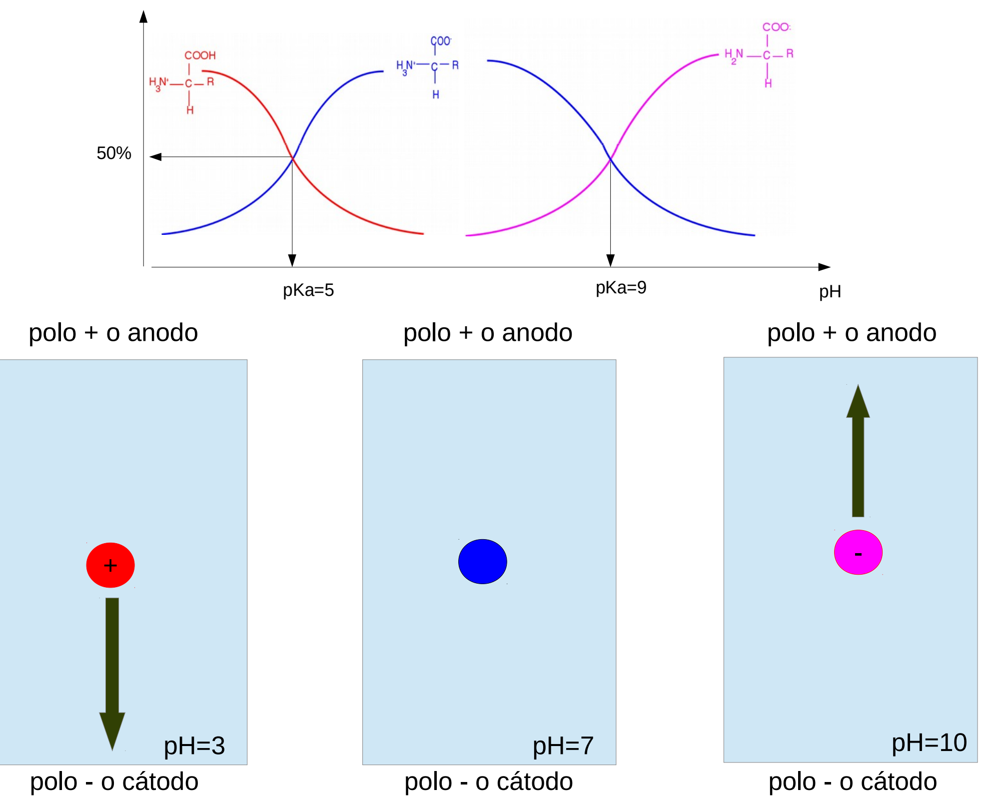


Figura 15.23. Migración de un aminoácido en un campo eléctrico en función del pH del medio y su estado de disociación.

15.2. Unión peptídica

Cuando dos aminoácidos se unen, aportando uno de ellos su grupo amino y el otro su grupo carboxilo se forma la unión peptídica y se produce la pérdida de una molécula de agua (Figura 15.24). Esta unión es del tipo covalente y como consecuencia es un enlace muy fuerte. Esta reacción corresponde a una sustitución nucleofílica en la que el grupo amino desplaza al oxhidrilo del carboxilo.

COOH
$H_2N - C - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - NH_2$
H

COOH NH
$H_2N - C - CH_2 - CH_2 - CH_2 - NH - C(=NH) - NH_2$
H

H_2O

COOH
$HN - C - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - NH_2$
H
CO NH
$H_2N - C - CH_2 - CH_2 - CH_2 - NH - C(=NH) - NH_2$
H

Figura 15.24. Formación de la unión peptídica (en rojo) a partir de la combinación de los grupos amino y carboxilo de dos aminoácidos adyacentes.

Toda molécula formada por la unión de aminoácidos a través de uniones peptídicas se denomina péptido. Se clasifican a los péptidos por el número de aminoácidos:
Dipéptido: 2 aminoácidos.
Tripéptido: 3 aminoácidos.
Tetrapéptido: 4 aminoácidos.
Oligopéptidos: 5-10 aminoácidos.
Polipéptido: 10 a 50 aminoácidos.
Proteína: estructura formada por más de 50 aminoácidos.
Los límites para considerar oligo, polipéptido y proteínas es arbitrario y tiene fundamentalemente un destino de organización del conocimiento.
En los péptidos, siempre existe un extremo llamado N-terminal o extremo aminoterminal, que es el extremo de la molécula en el que el aminoácido tiene el grupo amino libre. En el otro extremo se halla el extremo C-terminal o extremo carboxilo terminal, que es el que tiene el grupo carboxilo libre (Figura 15.25).

15.2.1 Nomenclatura de los péptidos

Los péptidos se denominan con el nombre de cada aminoácido comenzando desde el extremo N-terminal. En el caso del oligopéptido de la Figura 15.25 el nombre es : Isoleucil-glicin-alanin-valil-leucina. También podríamos escribirlo en código de 3 letras, el cual resultaría: Ile-Gly-Ala-Val-Leu y en códigos de 1 letra sería: IGAVL. Se acepta que el aminoácido de la izquierda de la secuencia

es siempre el que corresponde al extremo N-terminal.

Figura 15.25. Formación de un oligopéptido de 5 aminoácidos. En azul se muestran los extremos C-terminal (arriba) y N-terminal (abajo)

15.2.2 Enlaces que pueden establecer los aminoácidos

Estas moléculas pueden establecer enlaces químicos de acuerdo a los grupos funcionales que presentan. Es importante tener presente nuevamente la estructura para poder deducir el tipo de enlance en el que participará el aminoácido.

Cuando un aminoácido se encuentra formando parte de una proteína, sus grupos amino y carboxilo del carbono α se hallan involucrados en uniones peptídicas, pero los demás grupos funcionales, presente en la cadena lateral pueden interactuar químicamente, formando otro tipo de enlaces.

Enlaces electrostáticos

1- *Atracción electrostática:* esta unión se establecerá entre aminoácidos que tengan una carga positiva en su cadena lateral con otro aminoácido que tenga carga negativa en la misma. Este enlace sólo podrá establecerse entre aminoácidos básicos y ácidos (Figura 15.26). Esta unión depende del pH, ya que la ionización de los grupos cargados depende del pH. Si una proteína se halla a pH neutro, los grupos amino y carboxilo de las cadenas laterales estarán ionizados, como muestra la figura central. Sin embargo si el pH desciende, aumentará la proporción de carboxilos sin ionizar, por lo que no se podrá establecer la unión con el grupo amino que aun permanece ionizado, rompiéndose la unión, como lo muestra la parte superior de la figura. Contrariamente, si el pH aumenta, no cambiará la ionización del grupo carboxilo, pero sí lo hará el grupo amino, que a pH más elevados que lo fisiológico, cede su protón pasando a ser una estructura sin carga. Por ende, la unión electrostática se romperá, como lo muestra la parte inferior de la figura.

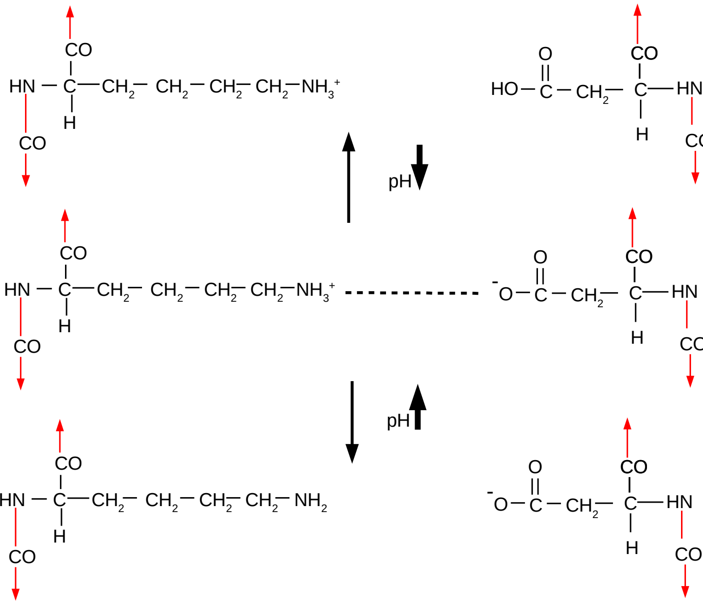


Figura 15.26. Unión electrostática. Rotura del enlace electrostático por aumento o disminución de pH. Las flechas rojas indican continuación de la cadena hacia extremos C y N terminal

2- Repulsión electrostática

En este tipo de interacción participan dos grupos de igual carga existiendo un rechazo de los mismos (Figura 15.27). La repulsión puede ser entre dos grupos con carga negativa o bien dos con carga positiva.

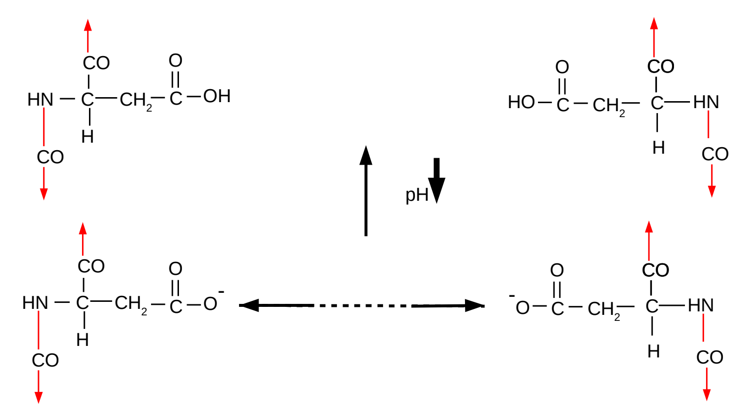


Figura 15.27. Repulsión electrostática entre dos grupos cargados negativamente. Si le pH disminuye, los grupos ganarán hidrógenos y disminuirá la fuerza de repulsión, permitiendo que las estructuras se aproximen. Las flechas rojas indican continuación de la cadena hacia extremos C y N terminal

El pH afectará de manera diferente en uno u otro caso. En el caso de que la repulsión sea entre

grupos con carga negativa originada en grupos carboxilo como se muestra en la figura, el descenso del pH llevará a pérdida de carga y a disminución de las fuerzas de repulsión permitiendo que las estructuras se acerquen. A la izquierda la Figura 15.28 muestra un sector de una proteína en la que hay dos cargas positivas, por ejemplo de sendos grupos amino de cadenas laterales de aminoácidos básicos. Si el pH aumenta, estos grupos pueden perder un protón y consecuentemente su carga, determinando que las estructuras puedan aproximarse.

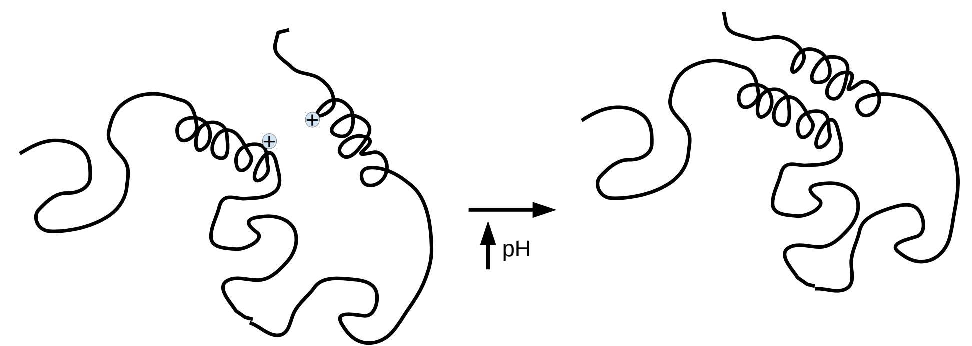


Figura 15.28. Efecto del pH sobre la estructura terciaria de proteínas.

Enlace puente de hidrógeno

El puente de hidrógeno se establece entre un hidrógeno unido covalentemente a un O o un N, con otro átomo de O o de N, de otra molécula u otra parte de la molécula. Por lo tanto podrán formar puente de hidrógeno a través de sus cadenas laterales aquellos aminoácidos que tengan en las mismas grupos amino, carboxilo u oxhidrilo (Figura 15.29). También se pueden formar puentes de hidrógeno entre los oxígenos de los grupos carbonilo de las uniones peptídicas con los hidrógenos unidos a los nitrógenos de las mismas uniones. Este enlace es más débil que el peptídico, ya que se trata de una interacción no covalente.

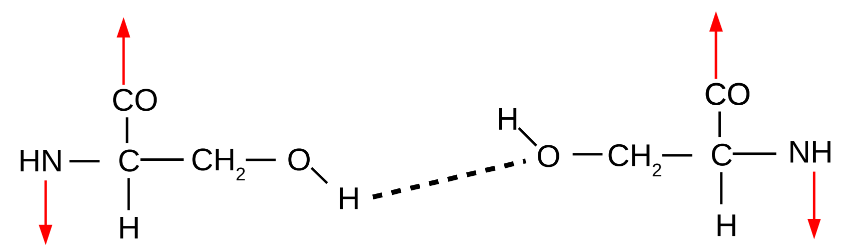


Figura 15.29. Enlace puente de hidrógeno entre dos cadenas laterales de aminoácidos con grupo oxhidrilo. Las flechas rojas indican continuación de la cadena hacia extremos C y N terminal.

Los enlaces puente de hidrógeno son menos sensibles a los cambios de pH, aunque pueden sufrir alteraciones por cambios extremos de pH.

Puente disulfuro

Se establece por oxidación de dos grupos sulfhidrilo (Figura 15.30). Cuando dos cisteínas se unen a través de un puente disulfuro, ambas pasan a formar una estructura llamada cistina. Se trata de un enlace covalente y por lo tanto es muy fuerte.

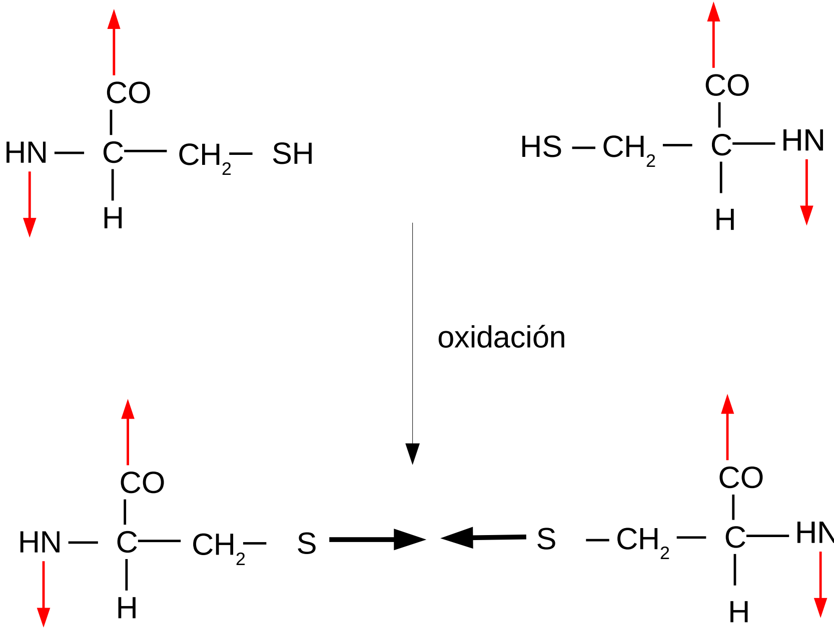


Figura 15.30. Formación de puente disulfuro entre dos cisteínas de dos cadenas polipeptídicas. Las flechas rojas indican continuación de la cadena hacia extremos C y N terminal.

Interacciones hidrofóbicas

Se establecen entre estructuras apolares o hidrofóbicas (Figura 15.31). Estas interacciones son más fuertes cuanto más grandes son las estructuras que interaccionan. Se debe a la formación de dipolos instantáneos e inducidos que hacen que la molécula tenga temporariamente cierta asimetría de carga, permitiendo la atracción entre estas estructuras. Se conocen también como fuerzas de dispersión de London

Figura 15.31. Atracción hidrofóbica entre una cadena carbonada de una aminoácido y un grupo aromático de otro en sendas cadenas polipeptídicas. Las flechas rojas indican continuación de la cadena hacia extremos C y N terminal

Otros enlaces

También los aminoácidos pueden reaccionar de una manera no tan común formando ésteres, a través de sus grupos carboxilo con alcoholes y pérdida de agua, Figura 15.32 . Este tipo de enlace se presenta en la activación de los aminoácidos con los RNA de transferencia

$$H_2N-\underset{H}{\overset{R}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH \quad H-O-R \xrightarrow{-H_2O} H_2N-\underset{H}{\overset{R}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-R$$

Figura 15.32. Formación de un éster entre el carboxilo de un aminoácido y un grupo oxhidrilo

Pueden formar éster fosfóricos entre un alcohol y un fosfato con pérdida de una molécula de agua (Figura 15.33). Este enlace es característico de la fosforilación de proteínas, proceso químico reversible que produce la modificación de la actividad enzimática y así controla la actividad celular. Las cadenas laterales de los aminoácidos que pueden ser fosforiladas son las que corresponden a los aminoácidos serina, treonina y tirosina. Las enzimas que catalizan estos procesos se llaman proteín kinasas. Al fosforilarse un residuo de aminoácido, éste que era neutro polar se transformará en un aminoácido con carga negativa, ya que el fosfato a pH fisiológico intra y extracelular tiene al menos una carga negativa. La fosforilación de proteínas produce cambios importantes en las fuerzas de atracción y repulsión electrostática de las proteínas al generar zonas con carga negativa. Esta adición de carga producirá cambios importantes en las estructuras de las proteínas determinando aumento o disminución de su función.

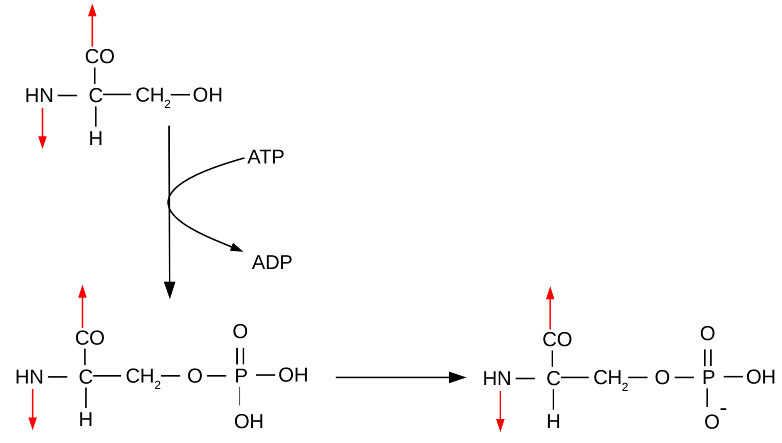


Figura 15.33. Fosforilación de un residuo de serina utilizando ATP. La fosfoserina puede tener carga negativa dependiendo del pH.

La unión amida es un enlace que puede presentarse entre su grupo amina y un grupo carboxilo,

como en la conjugación de glicina con el ácido cólico para formar ácido glicocólico.

15.3. Proteínas



Están compuestas por más de 50 aminoácidos unidos por enlaces peptídicos. Estas moléculas pueden ser simples cuando sólo están compuestas por aminoácidos y conjugadas cuando además de aminoácidos tienen una estructura no aminoacídica, conocida como grupo prostético.

Las proteínas tienen diferentes estructuras:

1- Primaria: hace referencia al orden de los aminoácidos. Se conoce también como secuencia de aminoácidos. Este orden está codificado en el ADN de cada célula.

2- Secundaria: es cómo se distribuye en el espacio la secuencia. Existen tres ordenamientos posibles: α-hélice, lámina-β y enrollamiento al azar.

3- Terciaria: es la distribución tridimensional de la estructura secundaria, adoptando forma globular o fibrosa.

4- Cuaternaria: es la unión de diferentes cadenas polipeptídicas para formar una proteína compuesta por varias subunidades.

15.3.1 Clasificación de las proteínas

Por su estructura las proteínas pueden clasificarse en simples y conjugadas.

Proteínas simples

Son proteínas que están formadas exclusivamente por aminoácidos. No son comunes ya que lo normal es que una proteína esté ligada a alguna molécula de tipo no proteica. Estas proteínas por hidrólisis solo producen aminoácidos. Figura 15.34.

Proteínas conjugadas

Son proteínas que se hallan ligadas a estructuras no proteicas a las que se las denomina grupo prostético, Figura 15.34.

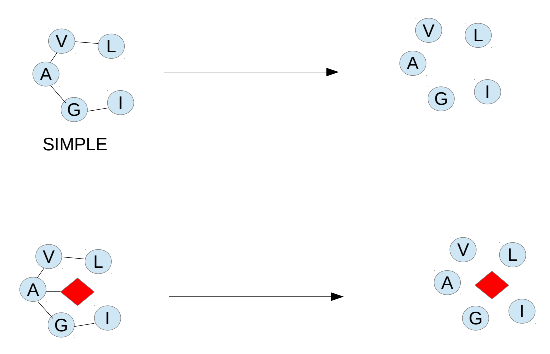


Figura 15.34. Representación esquemática de una proteína simple y conjugada. Los círculos celestes representan aminoácidos y las líneas que los unen a las uniones peptídicas. El rombo rojo representa el grupo prostético

La parte de la proteína conjugada que está formada por aminoácidos, es decir la proteína

propiamente dicha se conoce como apoproteína. Las proteínas conjugadas si se someten a hidrólisis producen aminoácidos además del grupo prostético.

15.3.2 Funciones

Las proteínas son las moléculas de los organismos vivos con más variedad de funciones. Son moléculas ejecutoras de las funciones programadas de una célula. Qué puede hacer y cómo lo hará un organismo vivo depende de su información genética, almacenada en la molécula de ADN. Esta información a través de los procesos de transcripción y traducción darán origen a las proteínas, quienes serán, en último término, las encargadas de ejecutar dicha función. Haciendo una homología con otros sistemas, tomaremos una computadora. Una computadora puede hacer solamente lo que esté presente en sus sistemas de almacenamiento (llámense disco rígido, memorias, pendrive o nube) en forma de información ya sea como programas o archivos. Esta información toma forma cuando utilizamos un monitor, proyector, impresora, etc. El ADN juega el rol de un disco rígido y las proteínas serían por ejemplo la pantalla y lo que vemos en ella.

Damos una breve descripción y ejemplo de las principales funciones de las proteínas:

1- Sostén y estructural: proteínas cuya función es ligar estructuras, mantener forma y posición. Ejemplos de estas proteínas son: colágeno y elastina. También pueden participar proteínas conjugadas como los proteoglucanos formados por proteínas y carbohidratos.

2- Movimiento: son proteínas que permiten el cambio de posición de un organismo vivo. Ejemplos clásicos en el ser humano son la actina y miosina, proteínas que permiten el acortamiento de los músculos y la aplicación de fuerza sobre los huesos, permitiendo el movimiento de las diferentes partes del cuerpo y el desplazamiento en el espacio.

3- Enzimática: son proteínas que actúan sobre una reacción química produciendo un descenso en la energía de activación de la reacción y posibilitando que la misma se realice en menos tiempo. Ejemplos: anhidrasa carbónica, lipasa y glucokinasa, entre miles.

4- Hormonas: si bien no todas las hormonas son proteínas, una gran cantidad de ellas lo son. Participan regulando funciones de células de los tejidos blancos, son producidas por glándulas de secreción interna, se transportan por sangre y hacen efecto sobre células que contienen receptores que las reconozcan. Ejemplos de proteínas con esta función: todas las hormonas de la hipófisis: hormona de crecimiento, prolactina, gonadotrofinas entre otras. Las hormonas del páncreas endócrino: insulina y glucagón entre las más conocidas. La lista es interminable y se ampliará en el capítulo correspondiente.

5- Receptores: son proteínas especializadas en reconocer específicamente a otras moléculas. Existen receptores de hormonas, pero también existen receptores de otras moléculas, como lo son los receptores de citoquinas involucradas en las regulación autocrina, parácrina y yuxtácrina. Pueden estar ubicados sobre la cara externa de la membrana plasmática de la célula blanco o bien en el citoplasma o núcleo.

6- Transportadoras: Dentro de esta función podemos distinguir dos grupos: las que llevan alguna sustancia de un sitio a otro del organismo, en muchos casos a través de la vía sanguínea y las que transportan una sustancia desde un lado a otro de la membrana. Ejemplo del primer caso es la hemoglobina que transporta oxígeno y dióxido de carbono entre pulmón y el resto de células de nuestro organismo. Las apoproteínas de las lipoproteínas son ejemplos del mismo tipo, que participan en el movimiento de lípidos por la sangre entre diferentes células del organismo. Con respecto a las proteínas involucradas en el movimiento de sustancias a través de la membrana, la cantidad y variedad de moléculas es asombroso. Ejemplos de ellas son la bomba sodio/potasio, los

canales de calcio, canales de sodio y contrasportadores sodio/glucosa, entre otros.
7- Defensa. Las proteínas actúan en diferentes etapas de los mecanismos de defensa. Ejemplos de estas proteínas son las inmunoglobulinas o anticuerpos, encargados de neutralizar y participar en la destrucción de moléculas extrañas al organismo, conocidas como antígenos. También actúan en mecanismos de defensa moléculas proteicas como las integrantes del sistema del complemento, encargados de producir perforaciones en células que no se reconocen como propias.
8- Protección y aislamiento: un ejemplo clásico de estas proteínas es la keratina que forma gran parte de las capas más superficial de la epidermis, cabellos y uñas.
9- Moduladoras: son proteínas que se unen a otras proteínas modificando la magnitud de su función. Si bien las hormonas podrían también estar en esta lista, aquí hacemos referencia a proteínas que no comparten las propiedades de las hormonas. Hacemos referencia a proteínas internas a la célula que pueden participar en la modificación del fenotipo de la misma. Un ejemplo de estas proteínas es la calmodulina y troponina, proteínas que al unir calcio actuarán sobre otras proteínas modificando su función.
10- Almacenamiento: existen proteínas cuya función es de almacenar una determinada sustancia. Por ejemplo la ferritina, molécula proteica con función de almacenar hierro.

15.3.3 Capa de solvatación

Las proteínas tienen una capa de moléculas de solvente que se hallan unidas a las proteínas. Si el solvente es agua se llama capa de hidratación, pero si hablamos en general de un solvente sin hacer mención a su nombre, la llamamos cada de solvatación. La capa de hidratación se produce por unión de las moléculas de agua a los residuos hidrofílicos de aminoácidos como serina, treonina, glutamina, asparagina, aspartato y glutamato, por poseer oxígenos y nitrógenos en sus cadenas laterales. También se pueden unir a los grupos amino y carbonilo de la unión peptídica de las proteínas, Figura 15.35.



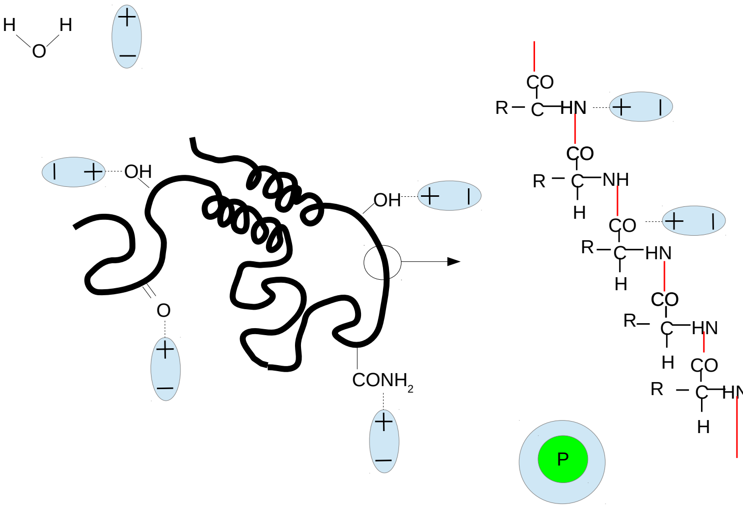


Figura 15.35. Esquema de la formación de capa de hidratación. Se representa al agua como un óvalo con +/-. Unión de agua a diferentes grupos de cadenas laterales y a uniones peptídicas. Con un círculo verde o una línea negra se representa a la proteína. El agua se halla en la superficie de la molécula

La capa de hidratación o capa de solvatación favorece la solubilidad de una proteína. Si esta capa se elimina, se perderá solubilidad y podrá producirse la desnaturalización. Las sales en alta concentración y los solventes con alta afinidad por el agua producen la pérdida de moléculas de agua de la capa de hidratación, lo que puede llevar a que la proteína pierda solubilidad, produciendo un proceso conocido como precipitación. En estos casos la pérdida de las moléculas que forman la capa de solvatación se produce porque el agua tiene más afinidad por la sustancia presente o bien ésta está en muy alta proporción que compite con la proteína, quitándole las moléculas de agua.

15.3.4 Desnaturalización

La desnaturalización es el proceso por el cual una proteína pierde su estructura secundaria, terciaria y cuaternaria, sin alterar la estructura primaria. Este proceso es el resultado de rotura de enlaces del tipo: puentes de hidrógeno, fuerzas de London, puentes disulfuro y uniones electrostáticas, sin comprometer la unión peptídica. Este proceso conduce a la pérdida de la actividad biológica, la cual puede ser total o parcial, reversible o irreversible. La desnaturalización puede ser producida por diferentes factores que se listan a continuación

- Sales en alta concentración
- Solventes con alta afinidad por el agua, como los alcoholes.
- Cambios de pH
- Cambios en la temperatura
- Agregado de metales pesados como cromo, plomo, mercurio.
- Cambios extremos en la presión
- Radiaciones
- Sustancias reductoras de los puentes disulfuro

Sales y alcoholes en alta concentración

El caso de las sales en alta concentración y los solventes con alta afinidad por el agua como pueden ciertos alcoholes pueden producir desnaturalización, ya que le quitan en parte la capa de solvatación a la proteína, disminuyendo su solubilidad y separándola de la solución como un precipitado. En general esta desnaturalización es reversible. Si se elimina el agente desnaturalizante y se agrega agua, la proteína puede recobrar su función. La Figura 15.36 muestra esquemáticamente el proceso de pérdida de la capa de solvatación. En la figura la proteína funcional tiene su capa de solvatación (en color celeste). Al estar en presencia de una sal en alta concentración (en color rojo), la concentración de la sal y la alta afinidad de ésta por el agua, le quita la capa de solvatación, generando una proteína que no podrá mantenerse en solución, seguramente precipitará en la solución y perderá o disminuirá su función. Este fenómeno se utiliza en la industria alimenticia para la conservación de alimentos. El agregado de sal en alta cantidad impide por ejemplo que la carne sea atacada por microorganismos, como ocurre con los embutidos como salame, jamón, etc que pueden ser conservados a temperatura ambiente. Cualquier microorganismo que quiera atacar el alimento no podrá prosperar ya que sus proteínas serán desnaturalizadas por perder capas de solvatación. Los alcoholes tienen el mismo efecto, por esta razón se utiliza como desinfectante. Cualquier microorganismo que sea alcanzado por alcohol sufrirá desnaturalización de diversas proteínas que le impedirán la vida. Los glúcidos en alta concentración tienen el mismo efecto, debido a su calidad de alcoholes. Las conservas dulces son más resistentes al tiempo debido a que el alto contenido de azúcar impide el crecimiento de microorganismos.

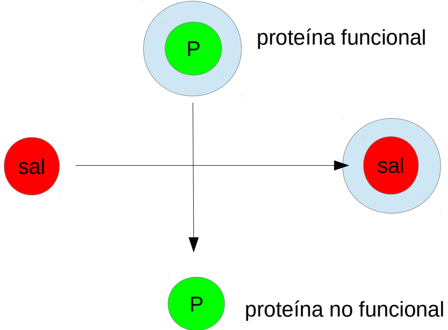


Figura 15.36. En verde proteína, en celeste capa de hidratación, en rojo sal.

Cambios de pH

Los cambios de pH afectan las uniones electrostáticas fundamentalmente por producir cambios en el grado de ionización de los grupos ácidos y básicos. Una disminución de pH tenderá a protonar grupos ácidos perdiéndose cargas negativas y un ascenso del pH causará perdida de protones y de la carga positiva sobre grupos amino (Figura 15.37). En ambos casos se romperán uniones electrostáticas. El efecto se hace extensivo a las repulsiones. Una repulsión generada por dos cargas positivas desaparecerá si el pH asciende de manera que se pierdan las cargas positivas. El cambio de pH y su acción sobre las proteínas tiene aplicaciones importantes en las ciencias biomédicas.

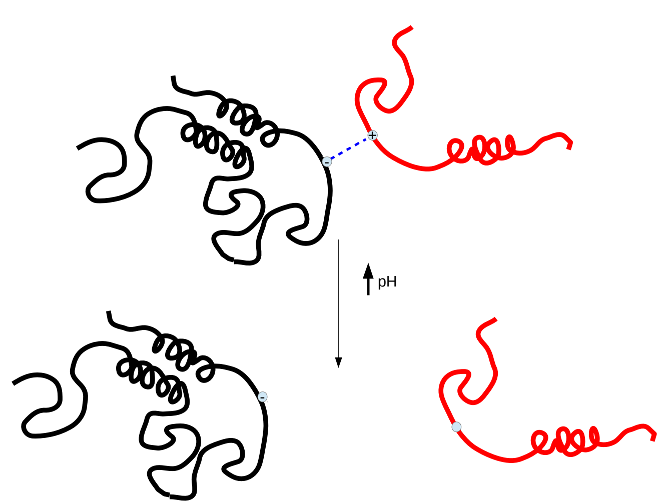


Figura 15.37. El aumento de pH produce pérdida de la carga positiva sobre la cadena roja, desaparición de la unión electrostática que unía ambas cadenas y de esta manera pueden separarse comprometiendo su función.

En la conservación de alimentos se utilizan soluciones ácidas creadas por unas solución diluida de ácido acético (el vinagre) en las que se conservan habitualmente vegetales. En estas preparaciones la proteínas sufren desnaturalización, tanto en las de los vegetales como en las proteínas de aquellos microorganismos que desean alimentarse del vegetal. De esta manera el microorganismo no puede prosperar. Por su parte las proteínas de los alimentos no pierden valor nutricional debido a que no se afecta la calidad ni cantidad de aminoácidos. Las leches fermentadas como el yogurt y el kéfir son ejemplos similares. Una ganancia adicional es que la proteína ya está parcialmente desnaturalizada al momento de ingerirla y favorece la digestión. En la digestión también juega este fenómeno. En el estómago, la mucosa secreta ácido clorhídrico, que desnaturaliza las proteínas haciéndolas más sensibles a la degradación por las enzimas digestivas.

Cambios de temperatura

Los cambios de temperatura pueden desnaturalizar una proteína ya que al aumentar la temperatura, aumenta la energía cinética, produciendo vibraciones de los átomos en su lugar y rompiendo enlaces débiles como electrostáticos, de London y puentes de hidrógeno. Este fenómeno es aplicado en la conservación de alimentos por cocción. Además la cocción favorece la digestión ya que las enzima pueden actuar con mayor facilidad. Contrariamente, la disminución de la temperatura, baja la energía cinética, la vibración de los átomos y conserva la estructura funcional de una proteína. Este último fenómeno es utilizado en la medicina en numerosos casos. Por ejemplo, la conservación a baja temperatura de las vacunas, cuidando de no cortar la cadena de frío, impidiendo que en algún momento aumente la temperatura que podría afectar los antígenos que en la vacuna se encuentran. El transporte de órganos en condición hipotérmica para transplante son también ejemplos de la utilización de la baja temperatura para mantener la viabilidad proteica. La conservación congelada de embriones y gametas para reproducción son ejemplos de aplicación del mismo fenómeno.

Metales pesado

Los metales pesados como el Hg^{++} (mercurio), Pb^{++} (plomo) y otros tienen efectos adversos sobre la función de la proteína. Una de las formas más comunes es unirse a grupos sulfhidrilos libres que son necesarios para cumplir una dada función.

Presión

Si bien los elevados valores de presión pueden tener efecto sobre las proteínas, no es un factor a tener en cuenta en los organismos vivos, ya que las presiones que podrían afectar las proteínas son incompatibles con la vida.

Radiaciones

Las radiaciones tanto electromagnéticas como corpusculares tienen efectos que pueden afectar la actividad de una proteína. Sorprendentemente las radiaciones que más efecto y más rápido actuan sobre las proteínas son las radiaciones del tipo microondas e infrarrojo, ambas radiaciones que tienen fotones de menor energía que la luz visible. El efecto de estas radiaciones radica en que pueden transferir su energía a los sistemas y convertirla en energía cinética. Como sabemos el aumento de la energía cinética se correlaciona de manera directa con la temperatura. Por lo tanto las radiaciones del tipo microondas e infrarrojo ejercen su efecto negativo al producir desnaturalización por aumento de la temperatura. Las demás radiaciones corpusculares y electromagnéticas pueden hacer efecto por ionización fundamentalmente pero no tiene la velocidad de acción de las mencionadas anteriormente.

Reducción de puentes disulfuro

La reducción de los puentes disulfuro conduce la rotura de la unión, con cambios drásticos en la estructura de la proteína. Se debe recordar que muchas veces los puentes disulfuro unen más de una cadena polipeptídica, como es el caso de las inmunoglobulinas M y la insulina. La Figura 15.38 muestra esquemáticamente el proceso de reducción de un puente disulfuro intercatenario por un agente reductor

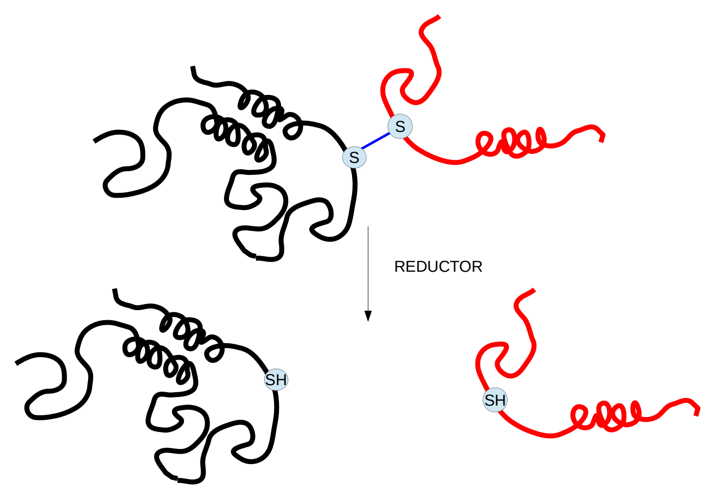


Figura 15.38. Rotura de un puente disulfuro intercatenario.

15.3.5 Hidrólisis

La hidrólisis consiste en la rotura de las uniones peptídicas por el agua, fenómeno que ocurre catalizado por la presencia de ácidos o bases, elevada temperatura o presión. En este proceso se pierden las cuatro estructuras de la proteína y por supuesto su función o actividad biológica. En los

organismos vivos no se alcanzan químicamente las condiciones químicas mencionadas, sin embargo el proceso es posible gracias a la presencia de enzimas hidrolíticas. La digestión gástrica e intestinal de las proteínas es un ejemplo de este proceso.

15.4. Práctica

[258]). Los aminoácidos que forman las proteínas:
a- Son aproximadamente 20 distintos.
b- Tienen por lo menos un carboxilo
c- Pueden tener carga negativa
d- Pueden tener carga positiva.
e- Todas son correctas.
f- Todas son incorrectas.

[259]). Los aminoácidos que forman las proteínas:
a- Son aproximadamente 200 distintos.
b- Tienen por lo menos un carboxilo
c- Pueden tener carga negativa
d- No pueden tener carga positiva.
e- b + c
f- Todas incorrectas.

[260]). .... Los aminoácidos pueden tener carga positiva o negativa porque pueden tener cadenas carbonadas en su cadena lateral.

[261]). .... En las proteínas puede haber 20 aminoácidos diferentes porque algunos aminoácidos pueden tener carga negativa.

[262]). Nombrar el grupo funcional que puede dar carga negativa a un aminoácido.

[263]). Nombrar el grupo funcional que puede dar carga positiva a un aminoácido.

[264]). ¿Qué grupos de los aminoácidos participan en la unión peptídica?

[265]). ¿Qué tipo de enlace se puede establecer entre un carboxilo y un amino?

[266]) Construya un oligopéptido con la siguiente estructura primaria:
ISOLEUCIL-GLICIL-CISTEIL-TREONIN-SERIN-CISTEIL-GLUTAMATO
a- Indicar el número de residuos de aminoácidos.
b- ¿Cuántas uniones peptídicas tiene el oligopéptido.
c- Marcar el extremo C-terminal.
d- Marcar el extremo N-terminal.
e- Marcar un residuo de aminoácidos que pueda establecer puentes de hidrógeno.
f- ¿Entre qué residuos podría establecer un puente disulfuro intracatenario?
g- ¿Qué residuo puede formar un éster fosfórico (fosforilarse)?
h- ¿Entre qué residuos podría establecerse un puente de hidrógeno intracaternario?
i- Indicar los residuos que podrían establecer enlaces salinos intra e intercatenarios.
j- ¿Qué productos obtendría al realizar una hidrólisis del oligopéptido?
k- Marcar un aminoácido con cadena lateral apolar. ¿Qué tipo de fuerzas pueden ligar a esta cadena con otra similar?

---

258. e
259. e
260. B
261. B
262. Carboxilo
263. Amino
264. Amino y carboxilo
265. Enlace peptídico
266. a- 7, b- 6, c- glutamato, d- isoleucil, e-serina y treonina, f- cisteínas, g- serina y treonina, h- treonina y glutamato, i- glutamato, j- aminoácidos, k- isoleucina, enlace hidrofóbico.

[267]). a- En la estructura que se da a la derecha marcar un grupo que pueda tener carga positiva.
b- Marcar el grupo que puede reaccionar con un grupo amino para dar una unión peptídica.
c- ¿Qué enlace establecerá a través de su cadena lateral?
d- Identificar si el aminoácido es hidrofílico o hidrofóbico en función de su cadena lateral.
e- Indicar un grupo que pueda tener carga negativa.
f- ¿Qué tipo de enlace establecerá este aminoácido a través de su grupo amino?
g- Marcar en la estructura de la derecha la zona hidrofóbica.
h- Marcar un carbono asimétrico.

[268]). En la estructura de la derecha:
a- Marcar con un círculo el grupo que pueda tener carga a pH 10.
b- Marcar con una flecha el grupo que participará en un enlace peptídico si este aminoácido ocupa el extremo C- terminal.
c- ¿Qué tipo de enlace establecerá este aminoácido a través de su cadena lateral?

[269]).a- Escribir la estructura del siguiente dipéptido: alanin - serina
b- Marcar el extremo N-terminal.
c- Marcar el o los grupos podrán establecer puente de hidrógeno.

[270]) Las proteínas pueden perder su actividad biológica por:
a- Desnaturalización.
b- Acción del calor.
c- Sales en elevada concentración.
d- a + b.
e- Todas las anteriores.

[271]). La desnaturalización de las proteínas implica:
a- Pérdida de su actividad biológica
b- Hidrólisis de las uniones peptídicas.
c- Alteración de la estructura primaria.
d- a + c.
e- a + b.
f- Todas las anteriores.

[272]). Al desnaturalizarse una proteína se:
a- Pierde la actividad biológica.
b- Se rompen las uniones peptídicas.
c- Se pueden romper enlaces iónicos.
d- a + c.

[273]). a- Escribir la estructura del siguiente dipéptido:
cistein - aspartato
b- Marcar el extremo C-terminal.
c- Marcar con una flecha un grupo que puede establecer puente de hidrógeno.
d- Encerrar con un círculo un grupo que pueda establecer puente disulfuro.
e- Encerrar en un recuadro un grupo que pueda establecer enlace electrostático o iónico.

[274]). Las proteínas pueden perder su actividad biológica por:

---

267. a- Grupo amino, b- grupo carboxilo, c- interacción hidrofóbica, d- hidrofóbico, e- grupo carboxilo, f- peptídico, g- núcleo aromático, h- el carbono alfa.
268. a- carboxilo, b- grupo amino, c- hidrofóbica
269. b- alanin, c- cadena lateral de la serina
270. e
271. a
272. d
273. b- aspartato, c- cadena lateral del aspartato y unión peptídica, d- cisteína, e- cadena lateral del aspartato y extremos N y C terminal.
274. e

a- Calentamiento a 100°C.
b- Hidrólisis.
c- Agregado de sales en elevada concentración.
d- a + b.
e- Todas las anteriores.

[275]). Las proteínas pueden perder su actividad biológica por:

a- Desnaturalización.
b- Ación del calor.
c- Sales en baja concentración.
d- a + b.
e- Todas las anteriores.

275. d

16. ESTRUCTURA DE NUCLEÓTIDOS Y ÁCIDOS NUCLEICOS



Los ácidos nucleicos son biomoléculas encargadas de almacenar, expresar y transmitir la información genética. Entendemos por información genética a las instrucciones para la construcción de todas las proteínas de un ser vivo. Esta información se encuentra escrita en un lenguaje especial conocido como código genético. En adelante iremos precisando algunos de estos términos. Los ácidos nucleicos son polímeros donde la unidad estructural o monómero son los nucleótidos. Por esta razón podemos definirlos sencillamente como biopolímeros de nucleótidos. Básicamente los ácidos nucleicos se dividen ácidos desoxirribonucleicos (ADN) y ácidos ribonucleicos (ARN). Los ácidos nucleicos junto con los glúcidos, lípidos y proteínas forman las cuatro macromoléculas fundamentales de todos los organismos vivos, Figura 16.1.

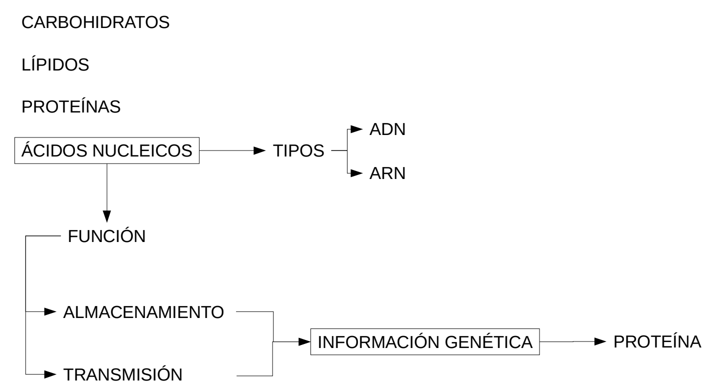


Figura 16.1. Sinopsis sobre los ácidos nucleicos

16.1. Estructura de nucleótidos

Los nucleótidos son las unidades estructurales de los ácidos nucleicos. Si bien estos últimos son moléculas de grandes dimensiones, están compuestos por un número reducido de moléculas, que se pueden combinar en cualquier orden y cantidad. Un grupo especial dentro de los nucleótidos son los desoxinucleótidos, que explicaremos a continuación.

Un nucleótido es una molécula formada por una aldopentosa, es decir un monosacárido de 5 carbonos con un grupo funcional aldehído. Esta pentosa puede ser la ribosa o la desoxirribosa, dependiendo la estructura en la que participa. La ribosa (R), Figura 16.2 es la pentosa que forma parte de los nucleótidos y de los ácidos ribonucleicos (ARN o ARN), mientras que la desoxirribosa (dR), Figura 16.3, es la pentosa que forma parte de los desoxinucleótidos y de los ácidos desoxirribonucleicos (ADN o ADN).

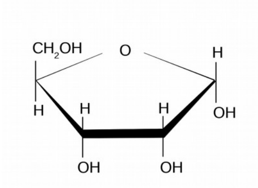


Figura 16.2. ribosa

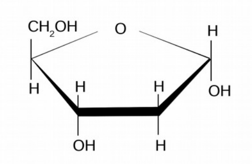


Figura 16.3.desoxirribosa

Además de la desoxirribosa o ribosa, en la estructura de los nucleótidos existen bases nitrogenadas. Estos compuestos son estructuras heterocíclicas, es decir moléculas que presentan sus átomos formando anillos y que contienen en dicho anillo, átomos de carbono y nitrógeno. Dentro de estos compuestos existen dos tipos: las bases púricas o purinas y las pirimídicas o pirimidinas.

Dentro de las bases púricas se encuentran la adenina (que representaremos con A, Figura 16.4) y la guanina (G, Figura 16.5)

Figura 16.4. Adenina

Figura 16.5. Guanina

Dentro de las bases pirimídicas se encuentran la Citosina (C, Figura 16.7), Timina (T, Figura 16.8) y Uracilo (U, Figura 16.6)

Figura 16.6. Uracilo

Figura 16.7. Citosina

Figura 16.8. Timina

La unión de una base nitrogenada con una de las pentosas, se produce a través de un enlace que involucra el carbono 1' del glúcido en posición β, con el nitrógeno de la base nitrogenada, formando un compuesto que pertenece al grupo de los nucleósidos. Su nomenclatura deriva de la base nitrogenada que le da origen. En el ejemplo se muestra la unión de ribosa con adenina, el nucleósido en tal caso se denomina adenosina, Figura 16.9.

Figura 16.9. Adenosina

En el caso de que el nucleósido se ligue a una o más moléculas de ácido fosfórico o fosfato se obtendrán moléculas que se denominan nucleótidos. Según el número de grupos fosfatos unidos se llamarán nucleótidos monofosfato, nucleótidos difosfato o nucleótidos trifosfato. El primer fosfato se une por unión éster en el oxhidrilo del carbono 5' de la pentosa. Los otros fosfatos se unen al fosfato mencionado por enlace anhídrido, que es un enlace macroérgico. En el caso que a la adenosina se le una un fosfato se obtendrá el adenosin monofosfato o AMP (Figura 16.10).

Figura 16.10. Adenosina monofosfato

Si a la adenosina se le enlazan 2 grupos fosfato se forma un nucleótido llamado adenosin difosfato

o ADP (Figura 16.11). En caso que sean tres los grupos fosfato unidos se forma el adenosin trifosfato a ATP (Figura 16.12).

Figura 16.11. Adenosina difosfato

Figura 16.12. Adenosin trifosfato

Como regla general, los nucleótidos se denominan de manera simplificada con tres letras. La primer letra identifica la base, la segunda la cantidad de fosfatos, siendo M (mono, 1 fosfato), D (di, 2 fosfatos) y T (tri, 3 fosfatos). Siempre la última letra es P, que representa la presencia de fosfato.

En el caso que tengamos un nucleótido que está formado por ribosa, dos fosfatos y una molécula de uracilo el nucleótido se llamará uridindifosfato y se simboliza como UDP. En cambio si la pentosa es desoxirribosa, la base citosina y contiene un fosfato el nucleótido se denomina desoxicitosinamonofosfato o dCMP.

Veamos algunos ejemplos

TTP: timidina trifosfato. Contiene ribosa, tres fosfato y timina

dGDP: desoxiguanosina difosfato. Contiene desoxirribosa, dos grupos fosfato y guanina.

16.1.1 Enlace fosfodiéster

El enlace fosfodiéster es el enlace característico de la unión entre dos nucleótidos en estructuras como los polinucleótidos y los ácidos nucleicos. Para producirse se hidroliza el enlace entre el primer y el segundo fosfato del nucleótido, produciéndose la unión de este último al oxhidrilo de la posición 3' de otro nucleótido. El enlace formado se conoce como 3'- 5' -fosfodiéster (Figura 16.13).

Figura 16.13. Formación de un enlace 3'-5' fosfodiéster

A través de estos enlaces se unen gran cantidad de nucleótidos para dar origen a los ácidos desoxirribonucleicos (ADN) y los ácidos ribonucleicos (ARN). Independientemente de la cantidad de nucleótidos, en un extremo quedará libre el carbono 5' de la pentosa, este es el extremo 5'. En el otro extremo de la cadena de nucleótidos el carbono 3' del glúcido permanecerá sin combinarse, este extremo se llama 3'. En la Figura 16.14 se muestra una secuencia de 4 desoxinucleótidos unidos por enlaces fosfodiéster. Como se puede observar en el primer nucleótido, analizando la molécula de arriba a abajo, ha quedado el grupo fosfato unido al carbono 5', denominando este extremo como el 5'.

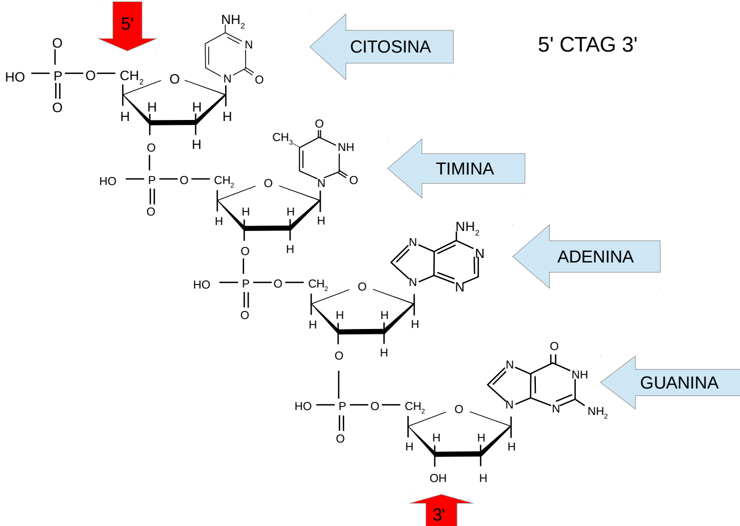


Figura 16.14. Secuencia de cuatro nucleótidos unidos por enlaces fosfodiéster

En la parte inferior, el nucleótido cuya base nitrogenada es guanina, ha quedado libre el oxhidrilo del carbono 3' de la pentosa. Este extremo se conoce como extremo 3'. Por otra parte podemos hacer mención a la secuencia de nucleótidos de esta molécula. Nombrando desde el extremo 5' la secuencia será: citosina, timina, adenina y guanina, que podemos escribir: CTAG. Cuando se da una secuencia de nucleótidos o secuencia de bases nitrogenadas se sobreentiende que la primer base corresponde al extremo 5' y la última al 3'.

16.2. Estructura del ADN

En la estructura del ADN intervienen desoxinucleótidos formados por desoxirribosa, fosfato, adenina, guanina, citosina y timina, pero no tiene ribosa ni uracilo en su estructura. El ADN tiene algunas características fundamentales:

Doble hebra

Antiparalela

Complementaria

A continuación se explican estas propiedades.

Se dice que el ADN es una doble hebra porque está formado por dos cadenas polinucleotídicas de gran cantidad de nucleótidos.

Se dice que es complementaria porque cuando en una hebra existe una base nitrogenada Adenina, en la otra hebra siempre existirá Timina. Si existe en una hebra Guanina, en la otra siempre existirá Citosina. Esta complementariedad se da porque Adenina y timina pueden establecer dos puentes de hidrógeno, mientras que citosina y guanina pueden establecer tres puentes de hidrógeno, Figura 16.15. Las combinaciones A-C y G-T son improbables porque no se pueden establecer puentes de hidrógeno.

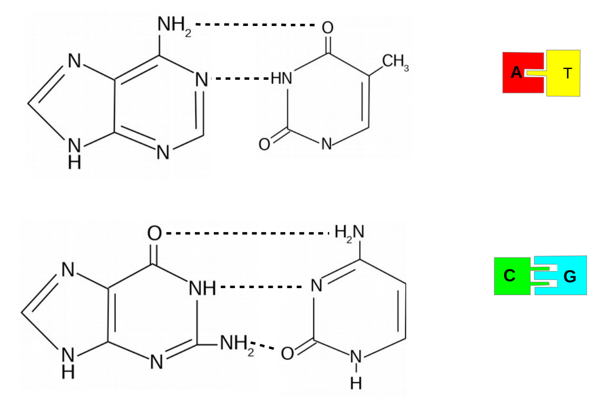


Figura 16.15. Complementariedad de bases. Parte superior: A-T, inferior G-C. En líneas de punto se indican los puentes de hidrógeno.

Las cadenas son antiparalelas, esto significa que el extremos 3' de una cadena se enfrenta al extremo 5' de la cadena complementaria. La Figura 16.16 muestra esquemáticamente una porción de una molécula de ADN formada por 4 nucleótidos por cadena.

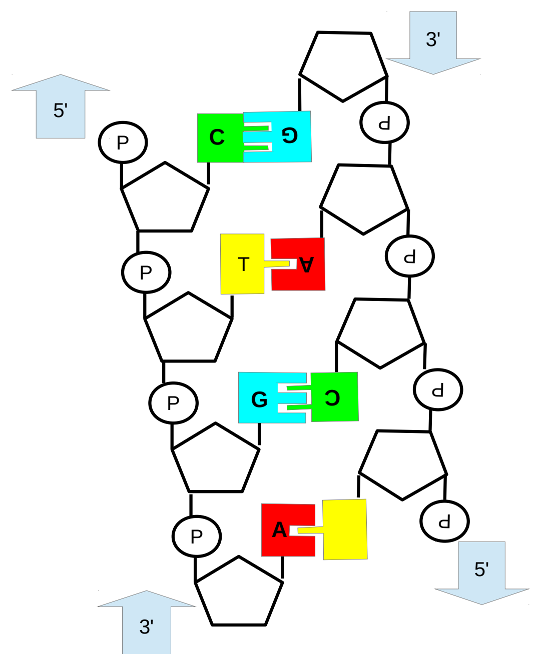


Figura 16.16 Estructura esquemática de una porción de ADN

En la cadena de la izquierda el extremo 3' ha quedado en la parte inferior de la molécula y el 5' en la superior. Contrariamente en la cadena de la derecha, el extremo 3' está en la parte superior y el 5' en la parte inferior de la molécula. Esta porción de la molécula podríamos escribirla como
5' CTGA 3'
3' GACT 5'

16.3. Cromatina

La cromatina es el material compuesto por ADN y proteínas, Figura 16.17. Dentro de estas proteínas las histonas son características. La cromatina forma lo que se conoce como cromosomas, los que son visibles en algunos estadios de la división celular.



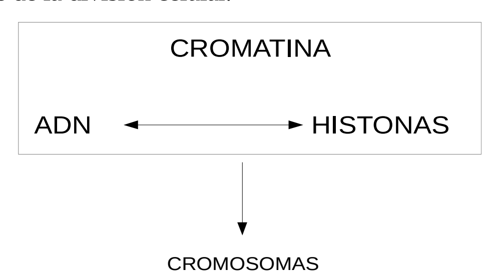


Figura 16.17. Composición de la cromatina

Las histonas son proteínas que poseen un elevado porcentaje de aminoácidos básicos como la arginina y lisina y, contrariamente a otras proteínas un bajo porcentaje de aminoácidos ácidos. Esta

característica en su composición determina que las histonas tengan un punto isoeléctrico (pI) elevado. Por ejemplo la Histona H3.1 humana tiene un pI cercano a 11. Como los fluidos biológicos salvo raras excepciones tienen pH cercano a 7, las histonas tendrán carga positiva. La presencia de cargas positivas en las histonas y de cargas negativas en la molécula de ADN como consecuencia de los grupos fosfato, determina que entre ADN e histonas se produzcan fuerzas de atracción electrostática que determinarán su unión, Figura 16.18. Esta unión se produce formando estructuras conocidas como nucleosomas. Los nucleosomas están formados por un octámero de histonas rodeados por dos vueltas de la molécula de ADN. Por fuera pueden hallarse otras histonas.

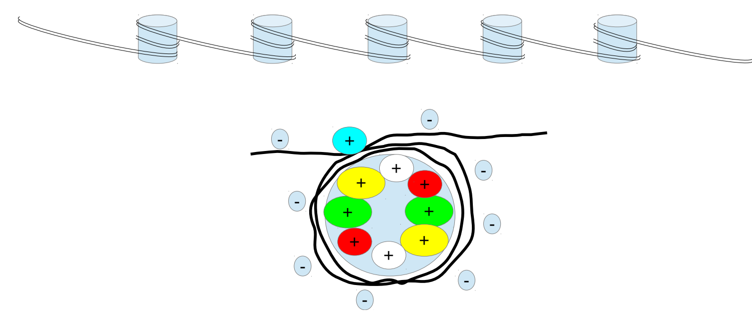


Figura 16.18. Parte superior nucleosomas formados por histonas y ADN. Parte inferior carga de histonas y ADN que determina su ensamble.

En general las histonas se representan con la letra H seguidas de un número y en algunos casos otros números o letras. Existe entre cada nucleosoma una porción de ADN que no se halla formando parte del nucleosoma, conocida como "linker" de unas decenas de pares de bases y cada nucleosoma incluye un poco más de 100 pares de bases, Figura 16.19.

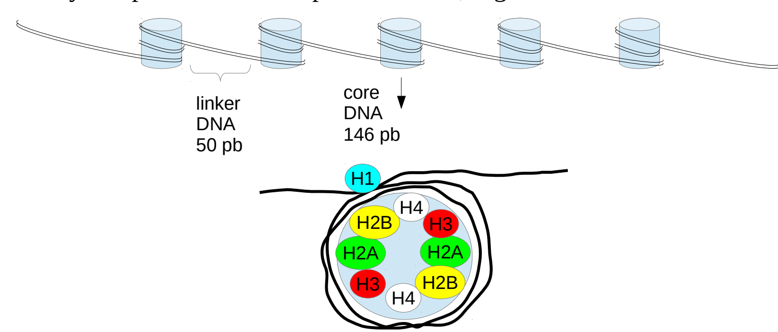


Figura 16.19. Parte superior ADN representado por una doble línea unido a histonas formando nucleosomas (cilindros celestes). Parte inferior octámero de histonas rodeado por ADN formando el nucleosoma.

Los nucleosomas constituyen la cromatina condensada. Para que la información genética pueda ser utilizada para la síntesis proteica, los nucleosomas deben desensamblarse, liberando la molécula de ADN y trasformándose en cromatina laxa. Este proceso se realiza en un sentido o en el otro gracias a la acción de enzimas que acetilan y desacetilan las histonas.

En la estructura del ADN distinguiremos algunas estructuras y direcciones.

Hebra complementaria: Normalmente si nos estamos refiriendo a una hebra de ADN, la otra hebra se llama hebra complementaria.

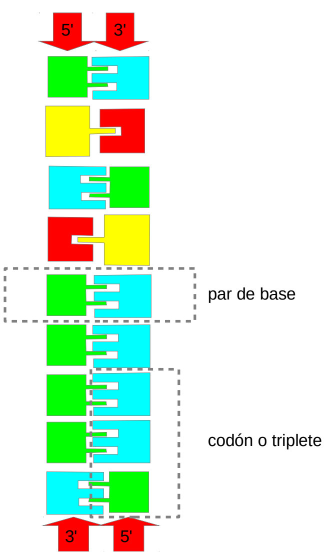


Figura 16.20: Los cuadrados amarillos representan Timinas (T) y los rojos adenina (A), citosina (C) en color celeste y guanina (G) en color verde.

Codón: tres nucleótidos consecutivos sobre una hebra de ADN se conocen como codón o triplete. En algunas circunstancias, a los fines de simplificar decimos tres bases nitrogenadas, pero nunca son solo las tres bases sino tres nucleótidos con sus respectivos grupos fosfato y desoxirribosa.

Par de bases (pb): refiere a dos nucleótidos, uno de una hebra y el otro de la complementaria, cuyas bases nitrogenadas se unen por puentes de hidrógeno.

En el ADN se encuentra codificada la información para sintetizar la estructura de las proteínas. Cada triplete codifica uno de los 20 aminoácidos. La porción del ADN que codifica una proteína se denomina gen.

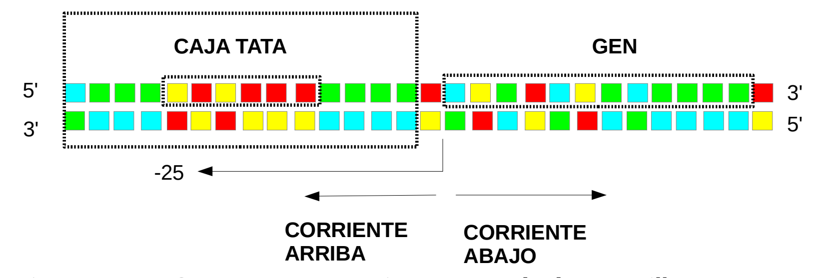


Figura 16.21. Gen, promotor y cajas. Los cuadrados amarillos representan Timinas (T) y los rojos adenina (A), citosina (C) en color celeste y guanina (G) en color verde.

Existen porciones con las cuales interactúan factores y enzimas encargadas de transmitir la información genética, estas porciones se denominan promotores. Cuando nos situamos al inició de un gen, el mismo se extiende desde ese punto hacia el extremo 3'de la hebra de ADN y llamamos a este sentido corriente abajo. En cambio si desde el origen de un gen miramos al ADN hacia el extremo 5', se denomina a esto corriente arriba.
Cajas: aquellas secuencias de bases nitrogenadas que se repiten en la estructura del ADN. En la Figura 16.21, se muestra la caja TATA que está formado por las bases Timina y Adenina

16.3.1 Genoma humano

A fin de tener una idea de la dimensión de la molécula de ADN se suministran algunos números relacionados a la estructura del ADN surgida fundamentalmente de conocimiento obtenido por el proyecto Genoma Humano conocido al inicio de este siglo. La secuencias completa del genoma tiene aproximadamente 3.000.000.000 de nucleótidos de A, C, G y T. Para tener una dimensión de este número utilicemos un ejemplo. Supongamos que tuviéramos un libro compuesto de 3.000.000.000 de hojas, este libro tendría una altura de 300 Km, aproximadamente la distancia entre Rosario y Buenos Aires. Un porcentaje reducido del ADN tiene información para la síntesis de proteínas y un alto porcentaje son regiones repetidas o no codificantes. La secuencia de bases nitrogenadas del ADN de dos personas coincide en un porcentaje casi cercano al 100%, sin embargo es suficiente la escasa diferencia en el ADN para que existan millones de personas distintas.

16.3.2 El gen

Definimos a una proteína como un biopolímero de aminoácidos. Estos biopolímeros tienen un gran número de aminoácidos ubicados en un orden preciso. Este orden es establecido por la secuencia de tripletes de sectores específicos del ADN conocidos como genes. Definimos de manera general a gen como un sector de ADN que tiene la información para la síntesis de una proteína.
El concepto anterior de gen si bien es correcto, podríamos definirlo de una manera más amplia a un gen como una porción del ADN que tiene la información para la síntesis de una cadena polipeptídica. En general la cadena polipeptídica sintetizada rara vez es la proteína funcional. Para que una proteína se torne funcional en general requiere procesamiento que puede entre otros procesos involucrar:
1- corte de algunas sectores de la cadena polipeptídica. Como por ejemplo la insulina
2- adición de grupos prostéticos. Ejemplo: mioglobina
3- unión a otras cadenas polipeptídicas: inmunoglobulinas
Así un gen puede tener la información para sintetizar una cadena polipeptídica. Después de su síntesis se eliminarán algunos aminoácidos de sus extremos o bien de la parte central de la proteína para culminar con una proteína funcional. Por lo tanto el gen que le dio origen no tenía la información para la proteína sino para un precursor de ella.
En otras situaciones como la 2-, una proteína adquiere su función luego de adicionarle un grupo prostético. Sin este grupo prostético su función será imposible. Otra vez vemos que el gen no tenía la información para la proteína sino para la parte aminoacídica que le dio origen.
En la situación 3, muchas proteínas se tornan funcionales cuando se unen a otras cadenas. Tal es el caso de las inmunoglobulinas formadas por cadenas pesadas y livianas originadas con información de genes distintos.
Un gen está compuesto por desoxinucleótidos consecutivos en una hebra del ADN. La

información del gen se lee desde el extremo 5' hacia el extremo 3' y podríamos dividirlo en varias partes:

a- Gen propiamente dicho

b- Región promotora

El gen propiamente dicho es la zona del ADN que tiene la información para la síntesis de una cadena polipeptídica. Podemos dividir a esta zona en:

Codón de iniciación

Exones: zonas con información para sintetizar la proteína

Intrones: zonas sin información para la síntesis proteica

Codón de finalización.

La región promotora es una zona, habitualmente corriente arriba del codón de iniciación que tienen secuencias de bases nitrogenadas que son vitales para ser reconocidas por proteínas que frenarán o activarán el proceso de transcripción, es decir la síntesis de ARN.

El codón de iniciación es siempre el mismo conjunto de tres desoxinucleótidos: ATG. Este triplete siempre codifica al mismo aminoácido: la metionina. Por ende todas las proteínas comienzan con metionina, aunque es común no hallarla en un gran número de proteínas porque es eliminada durante el procesamiento postraduccional.

Los codones de finalización son: TAA, TAG y TGA

Es común que hallemos en la literatura los codones de finalización como UAA, UAG y UGA, lo cual es correcto y es la secuencia de bases en el ARNm. Lo mismo sucede con el codón de iniciación que puede ser encontrado como AUG. En todos los casos y como se indicó anteriormente los codones están escritos en sentido 5'->3'.

Cuando la información de un gen es necesaria para la síntesis de una proteína, se produce en primer lugar la activación de la región promotora, acción que permite que ciertas enzimas realicen una copia de la hebra que contiene la información del gen, utilizando como molde la cadena complementaria del ADN, Figura 16.22. Esta copia se realiza como una molécula de ARN, conocida como transcripto primario o ARNnh (ARN nuclear heterogéneo). El ARNnh tiene la misma secuencia de bases nitrogenadas que el gen salvo que está compuesta por ARN y por lo tanto en lugar de Timina tiene Uracilo. Esta molécula luego sufre cambios que terminan formando un ARNm (ARNmensajero), el que sale al citoplasma y en los ribosomas es utilizado para sintetizar proteínas utilizando aminoácidos sumistrados por los ARNt (ARN de transferencia) con la participación de enzimas contenidas en el ribosoma junto a ARNr (ARNribosomales). El resultado es una proteína que luego podrá ser modificada hasta alcanzar su forma activa y cumplir una dada función.

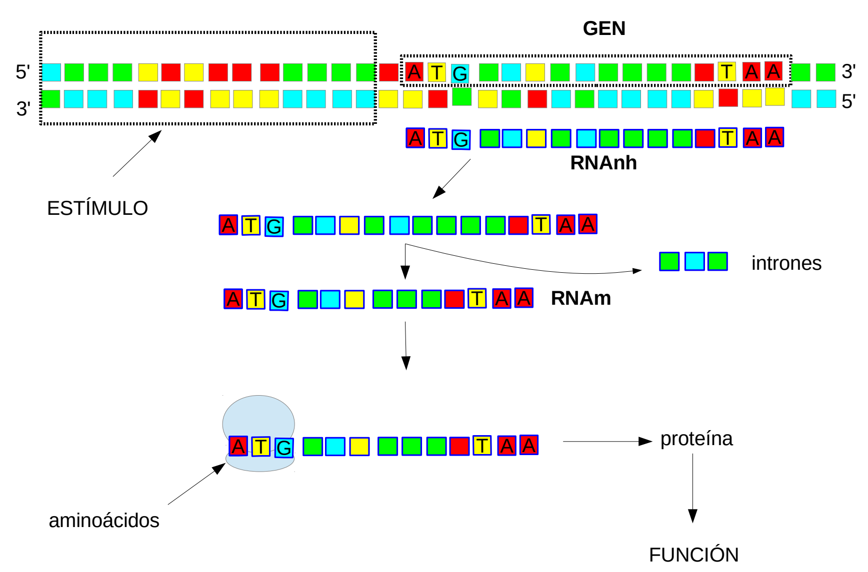


Figura 16.22. Arriba se muestra una doble hebra de ADN y un gen con sus codones de iniciación y finalización. A la izquierda encerrado en líneas de puntos el promotor de gen. Debajo de muestra un ARNnh y luego un ARNm que será utilizado en la síntesis proteica.

16.3.3 Código genético

De manera sencilla podemos definir al código genético como el lenguaje utilizado para transmitir la información genética. Sin embargo esta definición requiere mayor explicación. Veamos primero una homología. Una persona puede emitir un "mensaje" o enviar "información" de manera escrita por ejemplo por email. Supongamos que este mensaje es: "Te espero a cenar a las 21 h". Claramente esta información generará una acción y producirá resultados. Los cuales podrán ser: un nuevo mensaje, la llegada de la persona a las 21 h a cenar, etc. Ahora este mensaje ha sido escrito siguiendo ciertos "códigos" que permitieron que la persona que lo recibió lo pudiera interpretar y en base a ello accionar. ¿Cuál es ese código en este caso?. La persona que escribe el mensaje en primer lugar sabe que quien lo recibe tiene los mismos códigos y básicamente son que cada sucesión de letras sin espacio es una palabra, que cada una de ellas tiene un significado conocido por ambos, que las abreviaturas (por ejemplo h) es conocida y el número tiene algún sentido. Yendo a otro ejemplo, un libro como el que está leyendo tiene contenidos (esta sería la información). Por otra parte esa información está escrita en un código: idioma castellano, que implica el uso de ciertas letras, los espacios separan palabras y cada palabra tiene uno o más significados aceptados por quienes escribimos y leemos este libro.

Veamos ahora una nueva definición e interpretación del código genético. El código genético está escrito solo con cuatro elementos que son las bases nitrogenadas A, T, C y G (en al ADN) o bien A, U, C y G en los ARN. Estas cuatro bases se agrupan de a tres en cualquier orden pudiendo repetirse una de ellas. Cada una de esas combinaciones se denominan codones o tripletes y cada codón hace referencia a un aminoácido. Volvamos al ejemplo anterior "Te espero a cenar a las 21 h". Cada palabra tiene un significado

Te: la persona que envió el mensaje espera al que lo recibe y no a otro.

espero: la persona que envió el mensaje estará a la hora indicada con la cena preparada.
cenar: la persona que recibió el mensaje sabe que a las 21 h comerá en la casa de quien lo envió.
21 h: quien recibió el mensaje entiende que debe ir a dicha hora a cenar y no a cualquier otra.
De la misma manera en una molécula de ADN la sucesión de tripletes del ADN, que serán transcriptos a una molécula de ARNm indicarán al ribosoma qué aminoácido colocar en cada posición de una proteína.
Con las cuatro bases nitrogenadas (A,T,C,G) se pueden formar 64 combinaciones posibles de tres bases, ubicándolas en cualquier orden y cantidad. En la Figura 16.23 se muestra la forma de construir las 64 combinaciones.

3er base

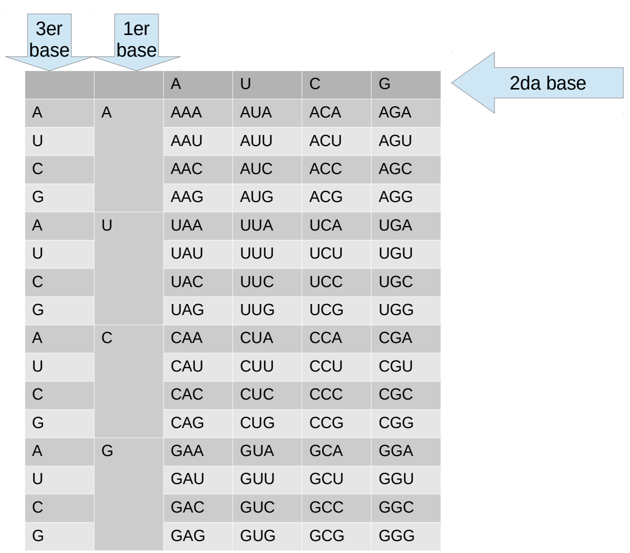
1er base

2da base

		A	T	C	G
A	A	AAA	ATA	ACA	AGA
T		AAT	ATT	ACT	AGT
C		AAC	ATC	ACC	AGC
G		AAG	ATG	ACG	AGG
A	T	TAA	TTA	TCA	TGA
T		TAT	TTT	TCT	TGT
C		TAC	TTC	TCC	TGC
G		TAG	TTG	TCG	TGG
A	C	CAA	CTA	CCA	CGA
T		CAT	CTT	CCT	CGT
C		CAC	CTC	CCC	CGC
G		CAG	CTG	CCG	CGG
A	G	GAA	GTA	GCA	GGA
T		GAT	GTT	GCT	GGT
C		GAC	GTC	GCC	GGC
G		GAG	GTG	GCG	GGG

Figura 16.23: Combinaciones de las cuatro bases nitrogenadas para dar los 64 codones del ADN

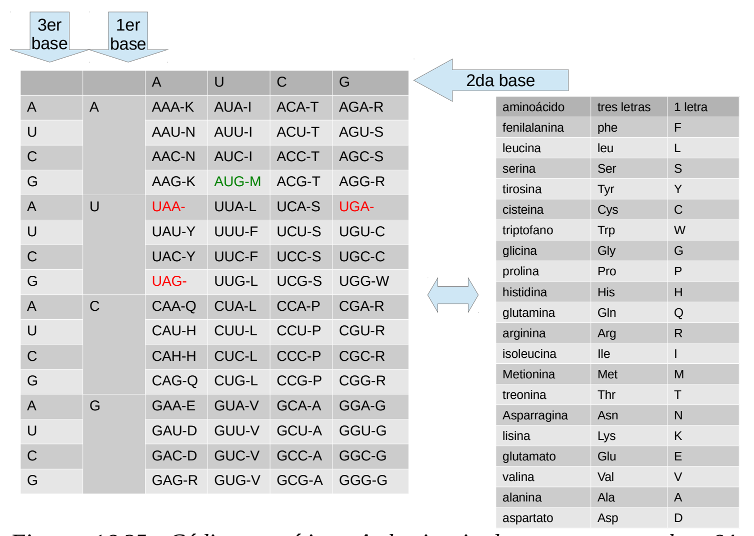
En color rosado se resalta un recuadro donde se construyen los primero cuatro codones, en rojo la primer base que será la misma para los cuatro, en azul la segunda base que será la misma y en negro la tercer base de cada triplete. Estas combinaciones de bases, pero reemplazando T por U, constituyen los tripletes del ARN, Figura 16.24.



		A	U	C	G
A	A	AAA	AUA	ACA	AGA
U		AAU	AUU	ACU	AGU
C		AAC	AUC	ACC	AGC
G		AAG	AUG	ACG	AGG
A	U	UAA	UUA	UCA	UGA
U		UAU	UUU	UCU	UGU
C		UAC	UUC	UCC	UGC
G		UAG	UUG	UCG	UGG
A	C	CAA	CUA	CCA	CGA
U		CAU	CUU	CCU	CGU
C		CAC	CUC	CCC	CGC
G		CAG	CUG	CCG	CGG
A	G	GAA	GUA	GCA	GGA
U		GAU	GUU	GCU	GGU
C		GAC	GUC	GCC	GGC
G		GAG	GUG	GCG	GGG

Figura 16.24. Codones del ARN

Cada una de estas combinaciones de bases nitrogenadas, codifican un dado aminoácido, según se muestra en la Figura 16.25, donde a continuación del codón separado por un guión se indica el aminoácido codificado, utilizando el código de una letra.



		A	U	C	G
A	A	AAA-K	AUA-I	ACA-T	AGA-R
U		AAU-N	AUU-I	ACU-T	AGU-S
C		AAC-N	AUC-I	ACC-T	AGC-S
G		AAG-K	AUG-M	ACG-T	AGG-R
A	U	UAA-	UUA-L	UCA-S	UGA-
U		UAU-Y	UUU-F	UCU-S	UGU-C
C		UAC-Y	UUC-F	UCC-S	UGC-C
G		UAG-	UUG-L	UCG-S	UGG-W
A	C	CAA-Q	CUA-L	CCA-P	CGA-R
U		CAU-H	CUU-L	CCU-P	CGU-R
C		CAH-H	CUC-L	CCC-P	CGC-R
G		CAG-Q	CUG-L	CCG-P	CGG-R
A	G	GAA-E	GUA-V	GCA-A	GGA-G
U		GAU-D	GUU-V	GCU-A	GGU-G
C		GAC-D	GUC-V	GCC-A	GGC-G
G		GAG-R	GUG-V	GCG-A	GGG-G

aminoácido	tres letras	1 letra
fenilalanina	phe	F
leucina	leu	L
serina	Ser	S
tirosina	Tyr	Y
cisteina	Cys	C
triptofano	Trp	W
glicina	Gly	G
prolina	Pro	P
histidina	His	H
glutamina	Gln	Q
arginina	Arg	R
isoleucina	Ile	I
Metionina	Met	M
treonina	Thr	T
Asparragina	Asn	N
lisina	Lys	K
glutamato	Glu	E
valina	Val	V
alanina	Ala	A
aspartato	Asp	D

Figura 16.25. Código genético. A la izquierda se muestran las 64 combinaciones posibles de bases y separados por un guión el aminoácido que cada combinación indicará durante la síntesis proteica, utilizando el código de una letra. A la derecha, lista de aminoácidos con su nombre, código de tres y una letra.

A la derecha se ve cada aminoácido con los códigos de tres letras y sus nombres correspondientes. En color verde se indica el codón y aminoácido de inicio de una proteína y en rojo los codones de

finalización que no codifican ningún aminoácido.

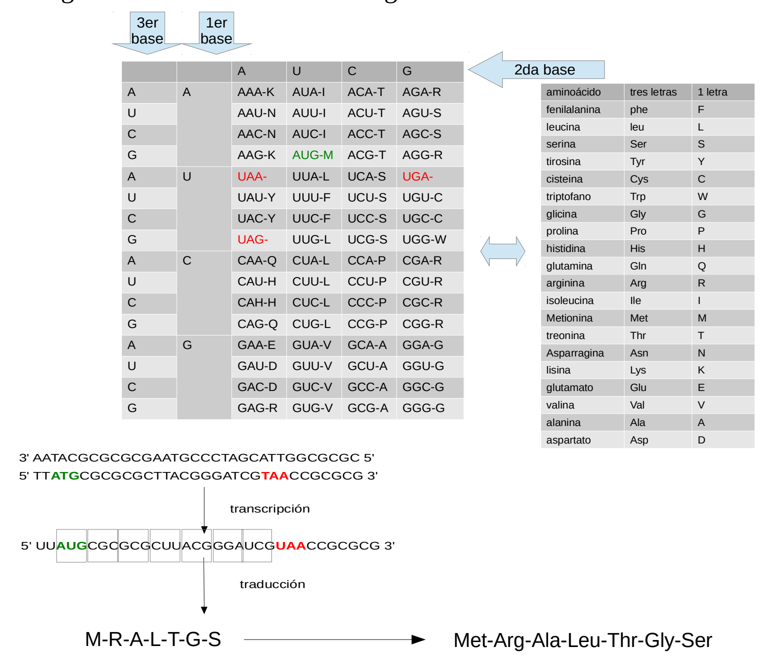
Ahora veamos un ejemplo de la relación entre la información genética, el código genético y la estructura primaria de las proteínas. A continuación tenemos una porción de ADN cuya información genética se encuentra en una de las hebras con las secuencia de bases

TT**ATG**CGCGCGCTTACGGGATCG**TAA**CCGCGCG

El mensaje comienza en el codón ATG (de iniciación) y finaliza en el codón TAA. Sin duda la información disponible en ese sector contiene 7 codones que finalizan en el TAA. Cuando este mensaje se copia en una molécula de ARNm la secuencia resulta

UU**AUG**CGCGCGCUUACGGGAUCG**UAA**CCGCGCG

Si cada codón del ARN lo asignamos a cada aminoácido según la tabla de la izquierda y luego buscamos en la derecha podemos escribir la secuencia de aminoácidos que tendrá en este caso el polipéptido. En Figura 16.26 el polipéptido resultó Met-Arg-Ala-Leu-Thr-Gly-Ser o sea: metionina-arginina-alanina-leucina-tirosina-glicina-serina



		A	U	C	G
A	A	AAA-K	AUA-I	ACA-T	AGA-R
U		AAU-N	AUU-I	ACU-T	AGU-S
C		AAC-N	AUC-I	ACC-T	AGC-S
G		AAG-K	AUG-M	ACG-T	AGG-R
A	U	UAA-	UUA-L	UCA-S	UGA-
U		UAU-Y	UUU-F	UCU-S	UGU-C
C		UAC-Y	UUC-F	UCC-S	UGC-C
G		UAG-	UUG-L	UCG-S	UGG-W
A	C	CAA-Q	CUA-L	CCA-P	CGA-R
U		CAU-H	CUU-L	CCU-P	CGU-R
C		CAH-H	CUC-L	CCC-P	CGC-R
G		CAG-Q	CUG-L	CCG-P	CGG-R
A	G	GAA-E	GUA-V	GCA-A	GGA-G
U		GAU-D	GUU-V	GCU-A	GGU-G
C		GAC-D	GUC-V	GCC-A	GGC-G
G		GAG-R	GUG-V	GCG-A	GGG-G

aminoácido	tres letras	1 letra
fenilalanina	phe	F
leucina	leu	L
serina	Ser	S
tirosina	Tyr	Y
cisteina	Cys	C
triptofano	Trp	W
glicina	Gly	G
prolina	Pro	P
histidina	His	H
glutamina	Gln	Q
arginina	Arg	R
isoleucina	Ile	I
Metionina	Met	M
treonina	Thr	T
Asparragina	Asn	N
lisina	Lys	K
glutamato	Glu	E
valina	Val	V
alanina	Ala	A
aspartato	Asp	D

Figura 16.26. Relación entre el código genético y la secuencia de aminoácidos de una cadena polipeptídica. Se presenta una parte del ADN con un gen (comprendido entre ATG y TAA). A Partir de ella se sintetiza un ARN con secuencia comprendida entre AUG y UAA, que lleva la información al ribosoma para la formación del polipéptido M-R-A-L-T-G-S. De manera simplificada se tomó un polipéptido de 7 aminoácidos.

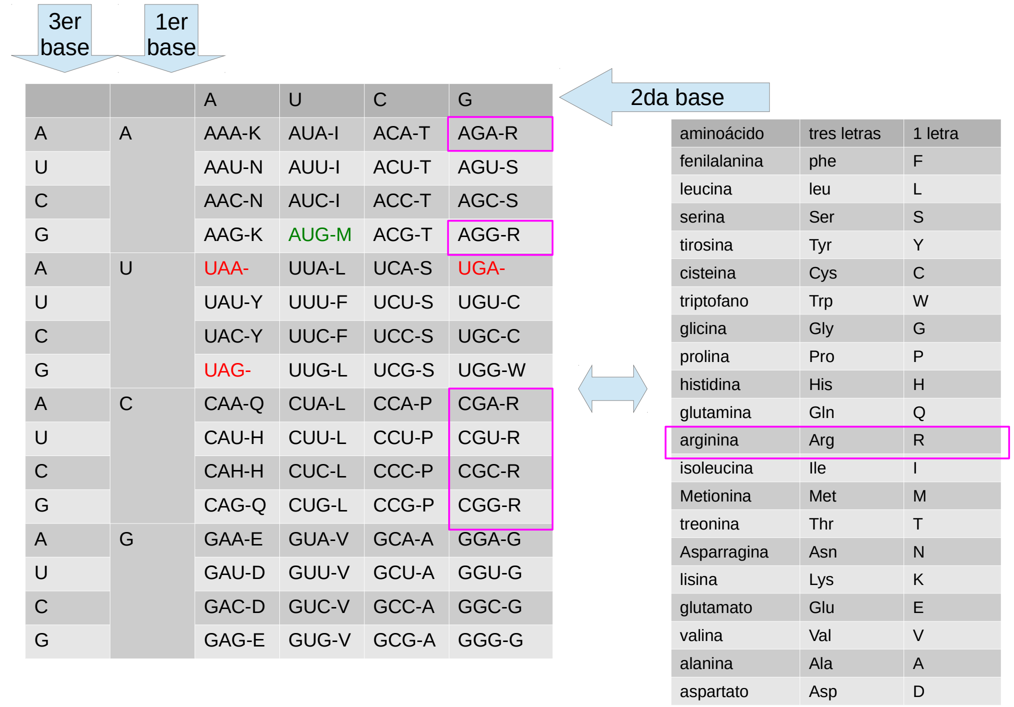
donde el único cambio es T por U. Cada codón del ARN indica un aminoácido en particular que está indicado en cada celda separado por un guión con un código de aminoácido de una letra. Por ejemplo el triplete AAA, codifica al aminoácido que se da con la letra K, que corresponde como se puede ver en la lista de aminoácidos corresponde al aminoácido lisina (Lys en código de tres letras).

Propiedades del código genético

El código genético tiene varias características

1- Universal: el código genético es el mismo para todas las especies. Esto significa por ejemplo que el triplete UUA que codifica leucina en humanos, codificará el mismo aminoácido en una planta de tomate, una bacteria o una ballena.

2- Degenerado: significa que para cada aminoácido puede haber más de un codón que lo codifique. Por ejemplo el aminoácido arginina es codificado por 6 codones como muestra la Figura 16.27



		A	U	C	G
A	A	AAA-K	AUA-I	ACA-T	AGA-R
U		AAU-N	AUU-I	ACU-T	AGU-S
C		AAC-N	AUC-I	ACC-T	AGC-S
G		AAG-K	AUG-M	ACG-T	AGG-R
A	U	UAA-	UUA-L	UCA-S	UGA-
U		UAU-Y	UUU-F	UCU-S	UGU-C
C		UAC-Y	UUC-F	UCC-S	UGC-C
G		UAG-	UUG-L	UCG-S	UGG-W
A	C	CAA-Q	CUA-L	CCA-P	CGA-R
U		CAU-H	CUU-L	CCU-P	CGU-R
C		CAH-H	CUC-L	CCC-P	CGC-R
G		CAG-Q	CUG-L	CCG-P	CGG-R
A	G	GAA-E	GUA-V	GCA-A	GGA-G
U		GAU-D	GUU-V	GCU-A	GGU-G
C		GAC-D	GUC-V	GCC-A	GGC-G
G		GAG-E	GUG-V	GCG-A	GGG-G

aminoácido	tres letras	1 letra
fenilalanina	phe	F
leucina	leu	L
serina	Ser	S
tirosina	Tyr	Y
cisteina	Cys	C
triptofano	Trp	W
glicina	Gly	G
prolina	Pro	P
histidina	His	H
glutamina	Gln	Q
arginina	Arg	R
isoleucina	Ile	I
Metionina	Met	M
treonina	Thr	T
Asparragina	Asn	N
lisina	Lys	K
glutamato	Glu	E
valina	Val	V
alanina	Ala	A
aspartato	Asp	D

Figura 16.27. El código genético es degenerado. Por ejemplo la arginina-Arg-R es codificada por los codones AGA,AGG,CGA,CGU,CGC y CGG

3- No ambiguo: cada codón solo codifica a una aminoácido. Como se puede ver en la Figura 16.27, cada uno de los 64 codones solo codifica a un solo aminoácido, excepto tres secuencias de finalización que no codifican a ninguno.

Estas propiedades garantizan y permiten ciertas cosas:

1- Como la estructura del ADN de un individuo no cambia, sus genes tendrán a lo largo de la vida siempre la misma secuencia de bases y por ende de tripletes. De esta manera las proteínas tendrán siempre la misma estructura primaria y por ende las demás estructuras y funciones.

2- Como el código genético es el mismo, se pueden agregar al ADN genes de una especie a otra y la información podrá ser leída sin inconvenientes. Estos organismos que tienen en su genoma uno o más genes de otra especie se llaman organismos transgénicos.

3- Si durante los procesos metabólicos que veremos más adelante se producen alteraciones en la secuencia de bases del ADN, esto llevará a que una célula tenga un ADN diferente a la del origen y

en este caso diremos que al ADN sufrió una mutación.

16.4. Conceptos de genética molecular

Introduzcamos algunos términos que necesitaremos más adelante.



Genoma: es el conjunto de todos los genes de un organismo vivo. También puede definirse como la totalidad del material genético de un organismo vivo, en tal caso estaría incluido en el genoma la porción de ADN que no tiene información. Cada función celular requiere al menos una proteína y la información para sintetizar dicha proteína se halla en un gen. Cuando una célula tiene un solo gen con la información para sintetizar la proteína que cumplirá una función se dice que la célula es haploide. Por lo contrario, si contiene dos genes que pueden ser iguales o diferentes para codificar una proteína que cumplirá una dada función, se dice que la célula es diploide. En referencia al ser humano, existen básicamente tres tipos de células: diploides, haploides y anucleadas. Las células diploides son todas las células que forman la mayor parte de nuestros tejidos: neuronas, adipocitos, miocitos, fibroblastos, etc. Las células haploides son aquellas que tienen la mitad de la información genética y en nuestro organismo corresponden a las gametas, células que por fecundación con una gameta de sexo contrario dará origen a un nuevo organismo. Las células anucleadas son aquellas que ya no tienen información genética, como es el caso de los eritrocitos o glóbulos rojos.

Cromosoma: cada una de las estructuras independientes en las cuales se organiza el ADN junto a proteínas. Las células de un determinado organismo tienen un número fijo de cromosomas. Por ejemplo, los seres humanos contienen 46 cromosomas en sus células diploides y 23 en las células haploides. También se puede decir que las células diploides tienen 23 pares de cromosomas. Cada par de cromosomas tiene la información para sintetizar proteínas que cumplen la misma función, estos son llamado cromosomas homólogos.

Genotipo: Una célula diploide tiene dos genes que contienen la información para la síntesis de una proteína, que será la misma si los genes son iguales o diferentes si los genes son distintos. Denominamos genotipo a la composición de esos dos genes. Si ambos son iguales se dice que el organismo tiene un genotipo homocigota, mientras que si son distintos tiene un genotipo heterocigota. A los dos genes que codifican proteínas que cumplen una misma función se los llama alelos. Entre los alelos existe habitualmente una relación de dominancia, es decir que uno puede producir la inactivación del otro. Se llama alelo dominante a aquel gen cuya información será utilizada para sintetizar la proteína que cumplirá una determinada función y por lo tanto en la célula se producirá la función codificada por dicho gen, mientras que el otro permanece inactivo y se lo denomina alelo recesivo. Los alelos recesivos dan origen a una proteína solo si ambos alelos son del mismo tipo, es decir que en el genoma no se halla el alelo dominante. Habitualmente denominamos con una letra mayúscula para identificar un alelo dominante y la misma letra pero minúscula para identificar al gen recesivo.

En la Figura 16.28 se esquematizan el material genético de dos células: diploide (a la izquierda) y haploide (a la derecha). Las líneas paralelas representan el ADN. Como podemos ver la célula diploide tiene dos moléculas de ADN mientras que la haploide solo una. Por otra parte el ADN se hayan dividido en cromosomas, teniendo un célula diploide dos cromosomas homólogos, es decir dos cromosomas que tendrán información genética similar. Cada uno de estos cromosomas está dividido en genes y los genes que ocupan el mismo lugar en los cromosomas homólogos se denominan alelos. El sitio ocupado por un par de alelos en cromosomas homólogos se denomina locus. Estos alelos como vemos en el GEN3 pueden ser

iguales, en tal caso la información genética de ambos es la misma y se podrá sintetizar con ella solo una proteína (PROTEÍNA3) que cumplirá una FUNCIÓN 3. En este caso que la célula es homocigota para el GEN3. Contrariamente, los alelos del GEN1 son diferentes (representados en mayúscula y minúscula). Si bien ellos pueden dar origen a la PROTEÍNA1 y proteína1 que cumplirán la misma FUNCIÓN1, como uno de los alelos es dominante solo se sintetizará la PROTEÍNA1 y por lo tanto que el genotipo para el gen 1 es heterocigota.

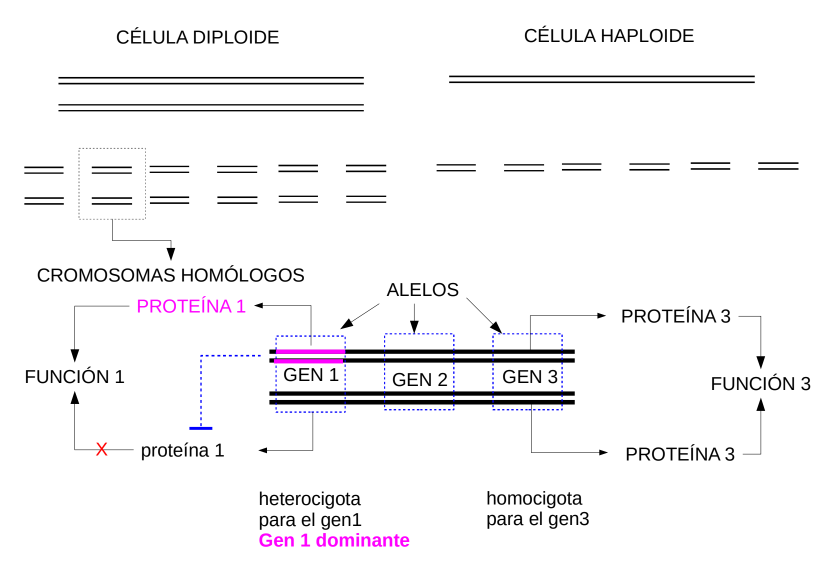


Figura 16.28. ADN en células diploides y haploides

Hemos visto que en un organismo podemos tener células diploides, haploides y anucleadas. Todas las células diploides de un organismo tienen el mismo genoma. Como toda regla de los organismos vivos, esto tiene algunas excepciones que no trataremos en este libro. El genoma es el mismo en todas las células ya que todas ellas se originan a partir de una misma célula cigoto que resultó de la fecundación de dos células haploides o gametas proveniente de los progenitores. Por lo tanto para un gen los dos alelos que poseemos han sido aportados uno por cada progenitor. Así, como hemos explicado, podemos ser homocigotas o heterocigotas para un dado par de alelos. Sin embargo otro individuo de la misma especie no tiene por que tener los mismos alelos. Para una función en especial siempre existe una proteína, pero ésta no necesariamente es una sola. Existen funciones que son realizadas por una única proteína en casi todos los individuos de una especie, por ejemplo la insulina. No obstante, otras funciones pueden ser cumplidas por diversas proteínas, todas muy parecidas en general en su estructura primaria.

En la Figura 16.29 se muestran 6 individuos de una especie. En cada caso se muestran los dos alelos (en diferente tipo de línea) para un determinado gen. Como podemos ver hay 7 alelos diferentes. De todos los individuos, observamos que el 5 y 6 son homocigotas, y el resto son heterocigotas. Así, en la población podrán existir diferentes combinaciones alélicas referidas a este gen. Como los alelos pueden ser iguales o distintos existirán para este caso 49 combinaciones posibles.

Progenitores y descendencia: el ADN de un individuo es recibido de los progenitores. Sus células diploides se forman por la fecundación entre dos células haploides o gametas de los progenitores. En la Figura 16.29 analizamos la progenie originada a partir del individuo1 y el individuo 6. El individuo 1 tiene dos alelos diferenes y por lo tanto podrá originar dos tipos de gametas, una con cada uno de los alelos. Contrariamente el individuo 6 solo puede generar gametas con un solo tipo de alelo. La descendencia tendrá solo dos posibles genotipos. Toda la descendencia será heterocigota para este par de alelos.

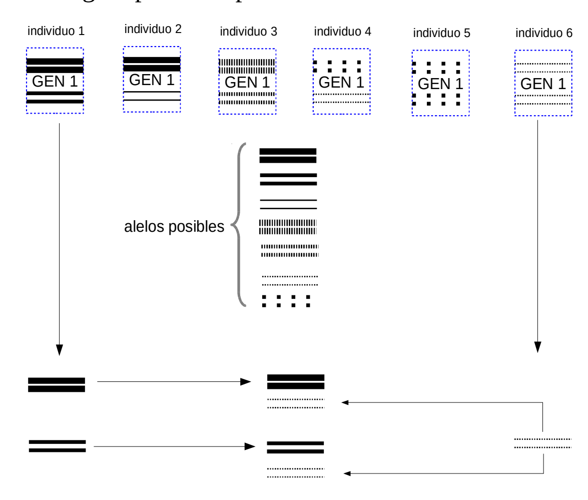


Figura 16.29. Alelos en progenitores y descendencia.

16.5. Mutación

Una mutación se considera silenciosa cuando el cambio mencionado no altera la estructura de una proteína. Como se anticipó gran parte del ADN no contiene información para la síntesis de una proteína, si una mutación cae en este segmento, no afectará las proteínas que el organismo sintetice y por ende no traerá cambios en su fenotipo. Contrariamente, si la mutación afecta un segmento de ADN con información genética, puede afectar la estructura de las proteínas.



En primer lugar clasificaremos a las mutaciones en dos categorías:

- Silenciosa: no produce alteración en la estructuras de las proteínas.
- No silenciosa: altera la estructura de las proteínas.

Las mutaciones no silenciosas se producen por cambios en el ADN que se traduce en modificaciones en la estructura de las proteínas. Esto puede ocurrir de diferentes maneras:

- Cambio de un aminoácido por otro de características químicas similares o diferentes.
- Truncamiento de cadenas polipeptídicas.
- Cambios en marco de lectura por inserción o deleción.

16.5.1 Mutaciones silenciosas

Son aquellos cambios en la secuencia de bases nitrogenadas del ADN que no produce modificaciones en la estructura primaria de las proteínas.

Podríamos clasificar brevemente a las mutaciones silenciosas en:

- Ocurrencia en un intrón
- Hallarse en un alelo recesivo
- Hallarse en sectores no codificantes del ADN
- Producir cambio en una base y que como consecuencia se forme otro triplete que codifica el mismo aminoácido

Cuando estas mutaciones caen en intrones de un gen no tendrán efecto en la estructura de una proteína, ya que la misma se sintetizará con la información hallada en los exones. En la Figura 16.30 se muestra un gen hipotético con un intrón. La hebra inferior es la hebra codificante. A la izquierda de la hebra inferior se observa el codón de iniciación (ATG) y a la derecha el de finalización (TAA). La secuencia planteada tiene información para sintetizar una cadena de 10 aminoácidos. En la misma figura, en la parte inferior se observa el mismo gen, pero que sufrió una mutación en la que se cambio la base T por G. Como esta mutación ocurrió en el intrón, si bien este se copiará para dar origen al ARN, éste luego del procesamiento no tendrá dicho cambio y la proteína como se observa tiene la misma secuencia de aminoácidos.

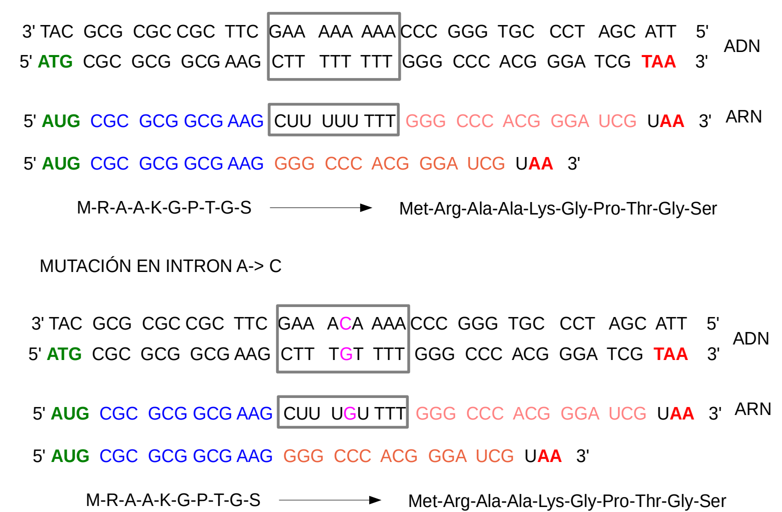


Figura 16.30. Superior: Porción de ADN con un intrón remarcado en gris. ARN transcripto a partir del gen, ARN luego del splicing y secuencia de aminoácidos correspondientes en código de una y tres letras. Abajo: Mutación en que se cambia una T por G. Se muestra la misma porción de ADN pero con una mutación puntual en el intrón. ARN obtenido de la transcripción y luego del splicing con la secuencia de aminoácidos correspondiente.

Tampoco tendrá efecto sobre la función proteica si la mutación afecta a un alelo recesivo. Sin embargo esta última opción puede manifestarse en la descendencia. Si este alelo forma parte de una gameta y en la fecundación se produce un cigoto a partir de otra gameta que trae el mismo alelo mutado en el mismo gen, la célula resultante será homocigota para dicho alelo y la

proteína tendrá su estructura y probablemente también su función modificada, Figura 16.31.

individuo 1
GEN 1
gen normal dominante
proteína normal
individuo 2
GEN 1
gen con mutación
recesivo
gen con mutación
recesivo
gametas
gametas
proteína del gen mutado

Figura 16.31. individuo 1 tiene un gen que porta mutación que es recesivo y un gen normal dominante. Individuo 2, tiene un gen normal dominante y un gen recesivo mutado.

Otro tipo de mutación que no afecta la estructura primaria de una proteína es cuando la mutación se produce sobre un sector promotor de un gen. En este caso si bien la secuencia de aminoácidos puede ser la correcta, podría haber defectos en la función ya que la transcripción del gen podría verse afectada al no tener la secuencia de nucleótidos adecuados en el promotor que controla la expresión del gen.

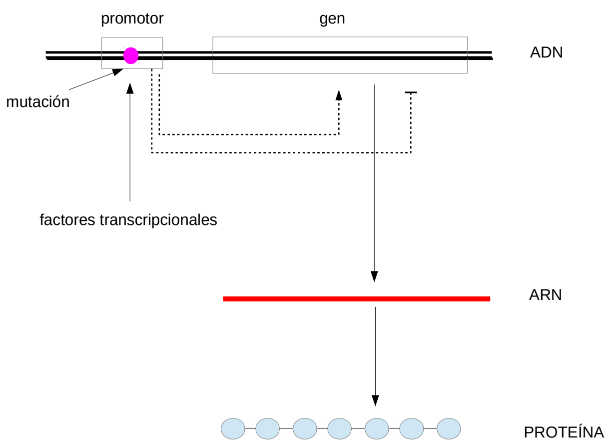


Figura 16.32. Mutación en un sector promotor de un gen. La proteína tiene estructura primaria normal. Podrían existir problemas de regulación de la expresión del gen pero no en la estructura de la proteína.

Una mutación en un promotor de un gen puede llevar a que esta se exprese de manera constitutiva (siempre sin poder ser regulado) ocurriendo la función de la proteína aun en condiciones innecesarias o se subexprese, es decir que la concentración de proteína y por ende su función esté disminuida, aun cuando la estructura sea la correcta, Figura 16.32.

Dentro de las mutaciones silenciosas tenemos también el cambio de una base nitrogenada que genera otro triplete que codifica el mismo aminoácido, Figura 16.33. Como se puede observar el tercer triplete del gen: GCG, codifica por el aminoácido Alanina en la posición 3 de la cadena proteica. Una mutación que cambie la tercer base: G por C, generará otro triplete : GCC, que también codifica por Alanina. A modo de ejemplo veamos los tripletes que codifican el aminoácido alanina: GCA, GCT, GCC, GCG. Como podemos ver los cuatro tripletes tienen las dos primeras base iguales y solo la tercera diferente. Esto es común en el código genético. Por lo tanto una mutación puntual que afecte la tercer base de un codón, con alta probabilidad no traerá cambios en la estructura primaria de una proteína por generar un codón que codificará el mismo aminoácido.

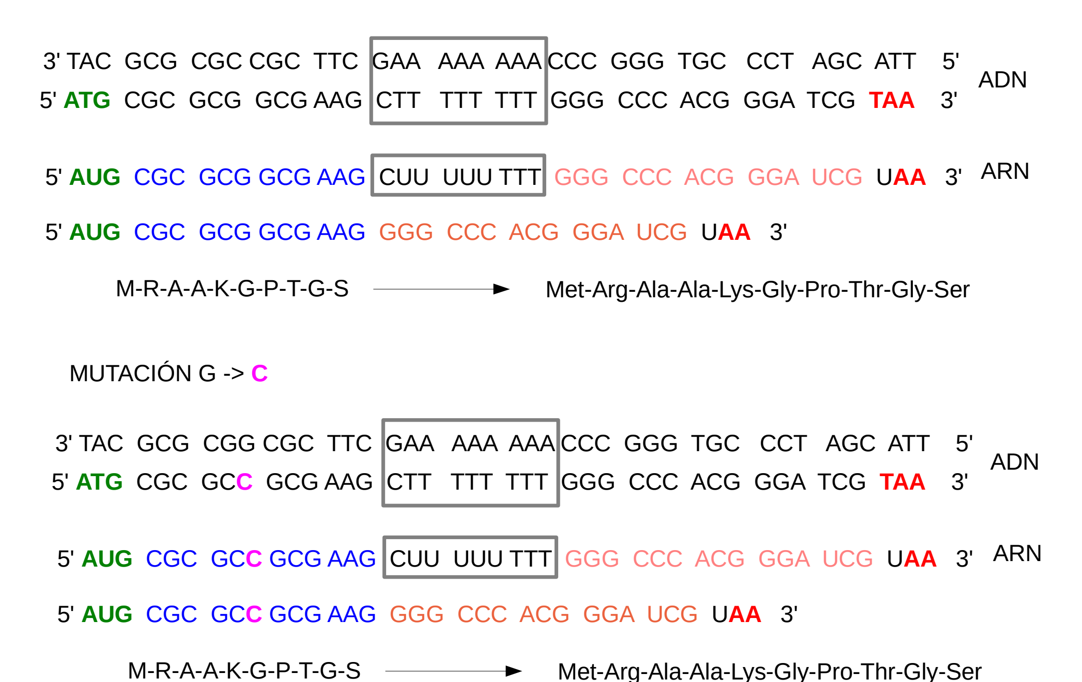


Figura 16.33 Parte superior, secuencia de 10 aminoácidos codificados por un gen. En la parte inferior secuencia de aminoácidos de la proteína, sin cambios ya que la mutación de G por C generó un triplete que sigue codificando al aminoácido alanina.

16.5.2 Mutaciones no silenciosas

En estos tipos de mutaciones habrá cambios en la estructura primaria de la proteína. El caso más sencillo y menos dañino es cuando la mutación puntual es del tipo inversión o transición. Se dice que hay un inversión cuando un par A-T es cambiado por T-A y una transición cuando un para A-T es cambiado por G-C. En estos casos se producirá el cambio de un aminoácido en la estructura primaria, si es que el cambio no generó un triplete que codifique el mismo aminoácido. En la Figura 16.33, vemos una inversión donde en la cuarta base, segundo triplete del gen, se produjo un cambio de un par de bases C-G por G-C. En el gen sin mutar, el segundo triplete codifica al aminoácido arginina, aminóacido básico que en su cadena lateral tiene carga positiva. La mutación puntual colocará en el mismo sitio un aminoácido glicina, sin carga. El efecto sobre la estructura primaria puede ser importante tratándose de un cambio de aminoácidos de propiedades muy diferentes.

Dentro de las mutaciones no silenciosas, tenemos aquellas que al producirse la mutación genera un codón de finalización, produciendo así una proteína de menor longitud. En la Figura 16.34 se muestra una mutación que afecta el quinto codón del ADN reemplazando el triplete AAG por TAG. Este gen al ser transcripto producirá en el ARN un codón de finalización UAG, para el cual no hay aminoácido codificable. Por lo tanto, la proteína en lugar de tener 10 aminoácidos, tendrá solo cuatro, perdiendo de su estructura primaria los 6 aminoácidos finales. Seguramente le traerá a la proteína grandes cambios en sus estructuras y funciones.

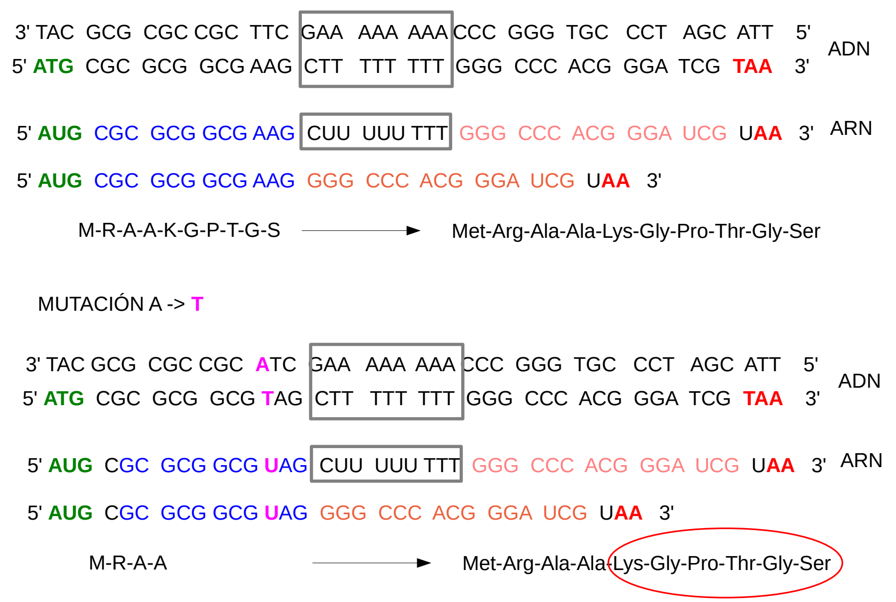


Figura 16.34. Parte superior gen, ARN y proteína del gen que codifica la proteína normal. Parte inferior: Cambio de una base (A por T) en la hebra con la información. Esto genera un triplete UAG en el ARN que es un codón de finalización y generará una proteína más corta. La proteína mutante no contendrá el segmento englobado con en el óvalo.

Dentro de las mutaciones no silenciosas tenemos también las inserciones y deleciones, que producen pérdida o ganancia de uno o más nucléotidos. Las inserciones o deleciones de una base generalmente producen grandes cambios en la estructura primaria de la proteína. Al haber una base más o menos, produce desplazamiento y una lectura distinta de los tripletes del ARN. Recuerde que los tripletes se leen en forma consecutiva. Para entender el fenómeno hagamos una homología. Supongamos que tenemos un mensaje encriptado en las siguientes secuencias de letras:

XATPRAAUUYLQACAUNOMASUNODOSAUNQUEUNOPORUNOUNOFINDOSSEISSS

El "código de lectura" del mensaje encriptado tiene tres caracteristicas.

1- El mensaje se lee de izquierda a derecha

2- El mensaje realmente comienza despues de ACA

2- Se lee de a tres letras

3- Termina con FIN

Es claro que el mensaje es UNO MAS UNO DOS AUN QUE UNO POR UNO UNO, el que expresa un cálculo matemático. Veamos ahora una "mutación" del tipo transición o inversión, cambiando una letra, pero utilizando el mismo código

XATPRAAUUYLQACAUNOMASUNODTSAUNQUEUNOPORUNOUNOFINDOSSEISSS

¿Qué dice ahora?

UNO MAS UNO DTS AUN QUE UNO POR UNO UNO

No hubo cambios dramáticos y con un poco de ingenio interpretamos el mensaje

Veamos una mutación del tipo inserción (ocurrirá lo mismo en una deleción)

XATPRAAUUYLQACAUNOMASUNODOSAUNQUEUNOPORUNOUTNOFINDOSSEISS

UNO MAS UNO DOS AUN QUE UNO POR UNO UTN O

Vemos un cambio que no parece crítico para entender el mesaje. Pero, ¿Qué ocurre si la inserción comienza cerca del origen del mensaje?

XATPRAAUUYLQACAUNOZMASUNODOSAUNQUEUNOPORUNOUNOFINDOSSEISS

Siguiendo con el mismo código de lectura

UNO ZMA SUN ODO SAU NQU EUN OPO RUN OUN O

El mensaje se perdió totalmente.

Conclusión 1: las inserciones y deleciones afectan más la información cuando se hallan al inicio de un gen.

Veamos ahora la deleción pero de tres bases

XATPRAAUUYLQACAUNOUNODOSAUNQUEUNOPORUNOUNOFINDOSSEISSSASUYY

Leemos con el mismo código

UNO UNO DOS AUN QUE UNO POR UNO UNO

Con un poco de conocimiento de álgebra, el mensaje puede ser fácilmente interpretado.

Conclusión 2: si la inserción o deleción involucra 3 o múltiplo de tres bases producirá alargamiento o acortamiento de la cadena proteica pero la mayor parte de la estructura primaria se mantendrá.

En el siguiente ejemplo vemos una inserción de una A a continuación del tercer codón. Comparando la proteína con la mutante, los últimos siete aminoácidos han cambiado notablemente, Figura 16.35.

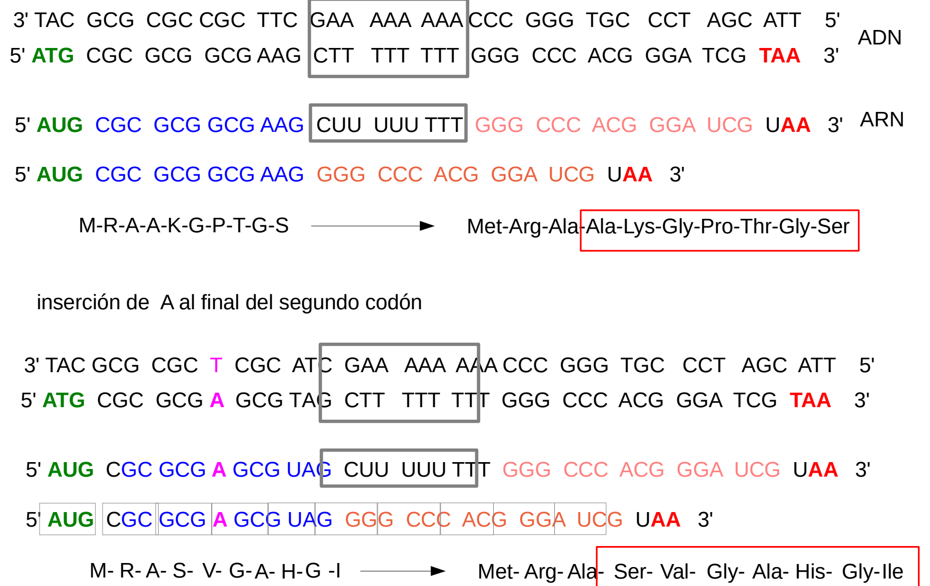


Figura 16.35. Parte superior gen que codifica una proteína de estructura M-R-A-A-K-G-P-T-G-S. Abajo inserción de A luego del tercer codón, que lleva a un corrimiento de la lectura de los tripletes a continuación del cuarto codón.

16.6. ADN recombinante

Se denomina así a aquel ADN que está formado por genes de diferentes orígenes, pudiendo ser de la misma o diferente especie. En general el ADN recombinante es predominantemente de una especie y lleva en su genoma uno o más genes de otra especie. A este gen de otra especie que se halla dentro del genoma de un individuo se lo llama transgén y al individuo que contiene ese transgén se lo llama organismo transgénico. Como se deduce en base al conocimiento adquirido, al tener un organismo transgénico un gen de otra especie, podrá sintetizar al menos una proteína que lo diferencia de los organismos de la misma especie y esto le dará un cambio en su fenotipo. El transgén puede haber sido introducido con fin de producir la síntesis de una proteína a menor costo y más facilidad, como ocurre con bacterias transgénicas que expresan en su genoma un gen de insulina y por ende producen esta hormona, que luego el hombre purifica y la utiliza para el tratamiento de la diabetes. Otro caso de organismos transgénicos es el caso de las vacas que expresan el gen de la hormona de crecimiento y de la parathormona humanas, produciendo estas hormonas en la leche y de allí el hombre las purifica con facilidad para poder tratar enfermedades en que estas hormonas son una parte de la solución. Las proteínas generadas por un gen humano introducido en un individuo de otra especie y que luego se utiliza en aplicaciones de salud se las conoce como proteínas recombinantes humana. A pesar de haber sido producidas en un organismo muy diferente al humano, su estructura primaria es igual a la proteína que se halla en el humano y por ende no tiene posibilidades de rechazo como puede ocurrir con otras proteínas utilizadas en tratamiento, pero que son de origen diferente, tal es el caso de la insulina bovina y porcina. La generación de organismos transgénicos en los cultivos también es un adelanto importante, generándose cultivos resistentes a ciertas situaciones adversas o bien que pueden crecer en presencia de herbicidas que eliminan la maleza. Cabe destacar que no siempre la presencia de un transgén otorga un beneficio.

De manera simplificada vemos la Figura 16.36. El organismo 1 tiene un gen 1 que le permite sintetizar una proteína 1 que le dará cierta función. Dicha función no puede ser realizada por el organismo 2 ya que no tiene dicho gen, ni ninguno que le permita sintetizar una proteína que cumpla de manera alternativa la función. Si obtenemos el gen 1 del organismo 2 y se lo colocamos en el ADN del organismo 2, logramos que este gen se exprese, y que el organismo 2 será un transgénico y pueda sintetizar la proteína y cumplir la función que antes no podía hacer. Utilizamos el término transfección para hacer referencia al proceso de incorporación de material genético dentro del genoma de otra célula.

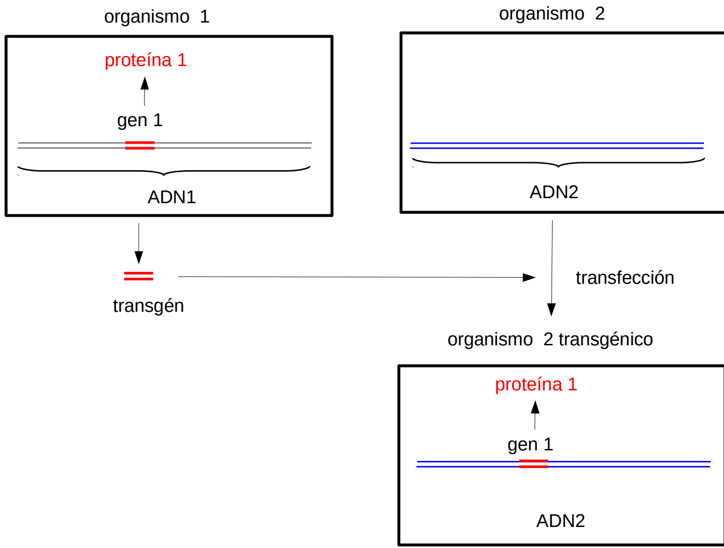


Figura 16.36. Transfección de un gen del organismo 1 al organismo 2. El transgén posibilita al organismo 2 sintetizar la proteína 1 que originariamente no podía.

Si bien esta recombinación genética puede ocurrir naturalmente, el hombre ha hecho de esta práctica una herramienta con un desarrollo tecnológico y aplicaciones inimaginables. Se llama ingeniería genética a la parte de la ciencia que se dedica a esta rama y está a cargo en general de profesionales que pertenecen a varios campos de la ciencia. Para lograr extraer genes de un especie e introducirlos en otros se utilizan principalmente enzimas que en la naturaleza tienen el rol de cortar y reparar el ADN. Las enzimas de restricción son las herramientas centrales en este proceso de recombinación genética.

16.7. Enzimas de restricción

Son enzimas de origen bacteriano utilizadas por estos microorganismos naturalmente para defenderse de virus que puedan atacarlas. Estas enzimas producen el corte de la hebra de ADN en segmentos específicos conocidos como dianas de restricción. Estas enzimas además tienen la capacidad de metilar el ADN y este es el recurso para que la enzima de restricción no corte el propio ADN, ya que estará metilado en la posición de corte. Una vez obtenido el ADN de un organismo, se corta con determinadas enzimas de restricción para obtener el gen en cuestión (gen1). Por otra parte se corta con la misma enzima de restricción otro ADN conocido como vector que servirá para introducir el gen1 dentro del organismo 2. Luego este vector, que porta el gen1 se introduce dentro del ADN del organismo 2, así tendremos un organismo transgénico que ahora tiene en su genoma el gen1 que no tenía originariamente, y como consecuencia produce la proteína 1. Es clave en este proceso disponer de las enzimas de restricción y los vectores. Entre estos últimos se hallan los plásmidos que son ADN circular que se utilizan para introducir el ADN en otros organismos. No son los únicos vectores, también se pueden utilizar cósmidos y virus que cumplen funciones similares.

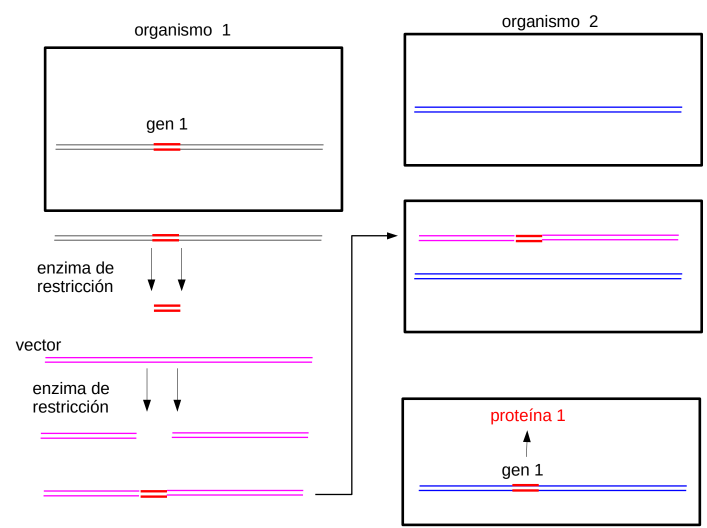


Figura 16.37. Las enzimas de restricción aislan el gen del ADN de una especie y también cortan otro ADN conocido como vector de clonación. Con otras enzimas se introduce el gen en el vector y luego éste en otra célula.

Las enzimas de restricción pueden producir extremos cohesivos o romos. Los extremos son cohesivos cuando las dos hebras de ADN quedan de diferente longitud, mientras que son romos cuando las hebras tienen la misma longitud, Figura 16.38. Las enzimas de restricción cortan habitualmente en secuencias palindrómicas, es decir que se leen de la misma manera sobre una hebra como en la complementaria. En la Figura 16.38, la enzima de restricción cortó en la secuencia TTAA de la hebra superior. La secuencia de bases de la hebra inferior es TTAA, siempre leyendo la secuencia en sentido 5'->3'. En el caso inferior, aunque el extremo es romo, la secuencia de bases de la hebra superior es GGGCCC y en la inferior GGGCCC. Las enzimas de restricción son purificadas a partir de bacterias y los nombres habitualmente tienen tres letras que identifican el microorganismo, una tercer letra que identifica la cepa del microorganismo y luego un número romano que indica el orden en que fueron aisladas. Por ejemplo *Eco*RI indica que fue aislada del microorganismo *Escherichia coli*, cepa RY13 y fue la primera identificada, de allí que termine en I.

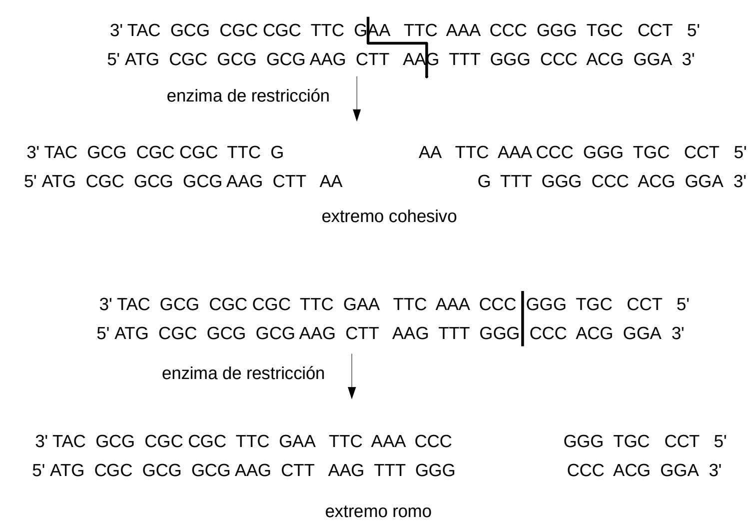


Figura 16.38. Generación de extremos cohesivos y romos por enzimas de restricción.

16.8. Incorporación de un fragmento de ADN en un vector

Supongamos un fragmento de ADN como vemos en la Figura 16.39. Este fragmento tiene dos dianas de restricción identificadas por las secuencia TTAA, donde puede cortar una enzima de restricción. Por lo tanto al actuar la enzima quedará un segmento con dos extremos cohesivos, que se halla resaltada en rojo.

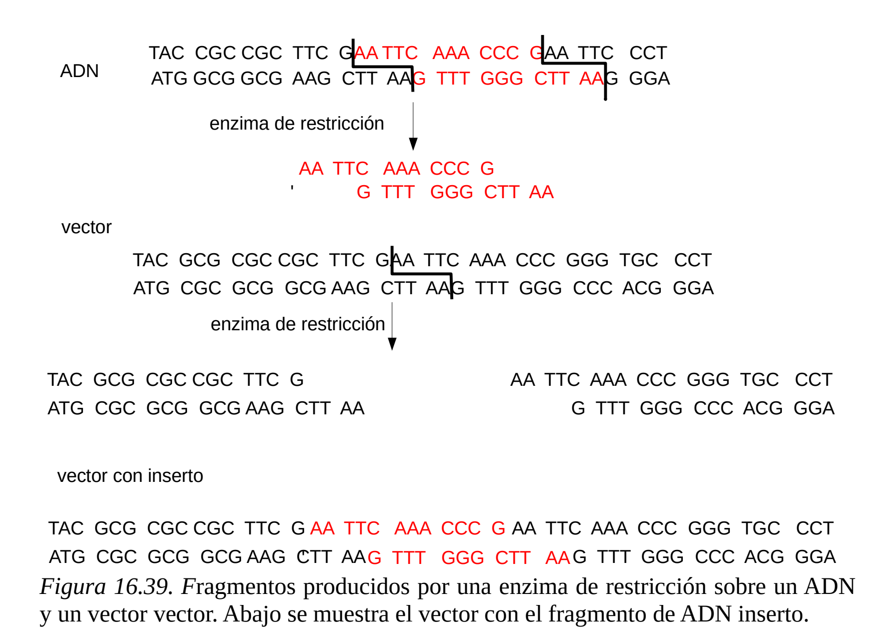


*Figura 16.39. F*ragmentos producidos por una enzima de restricción sobre un ADN y un vector vector. Abajo se muestra el vector con el fragmento de ADN inserto.

Por otra parte un vector contiene también la diana de restricción, de manera que al actuar la misma enzima generará dos fragmentos con los mismos extremos cohesivos. Con los recaudos químicos y biológicos propios de las metodologías de ADN recombinante se puede lograr que el fragmento se inserte entre los dos extremos cohesivos del vector. De esta manera el fragmento de ADN queda ahora dentro de un vector que tiene la posibilidad de ser introducido dentro de una célula. Los vectores de clonación tienen dos sitios de importancia:

1- elemento de selección

2- diana de restricción.

El elemento de selección es un gen que produce habitualmente un compuesto que hace resistente a una célula de un antibiótico. De esta manera, si una bacteria es sensible a un antibiótico cuando se le introduce el gen específico, éste le dará resistencia al antibiótico, desensibilizando así al microorganismo de dicho antibiótico. Por ende si las bacterias se cultivan en un medio con el antibiótico en cuestión, solo vivirán las que han recibido el vector con el gen que le da resistencia y el gen que nos interesa. Así, tenemos un organismo transgénico que al dividirse multiplicará el gen en cuestión. A esto se lo llama clonado de genes.

En la Figura 16.40 vemos un ejemplo de clonación de genes y producción de proteínas recombinantes humanas, en este caso insulina humana. El desarrollo siguiente está esquematizado y simplificado para comprender el tema y adaptarse al nivel de este curso. Disponemos de ADN humano donde se halla el gen con la información para la síntesis de la insulina, hormona encargada de regular diversas funciones en el hombre y otras especies. Esta proteína es vital administrarla a seres humanos que padecen algún defecto que impide sintetizar la proteína en forma normal. Así, con el uso de tecnología de ADN recombinante, se aísla el gen y se introduce en un vector. Este vector se introduce en una bacteria que no expresa dicho gen y, si el proceso es exitoso, la bacteria será ahora resistente al antibiótico y por otra parte producirá la insulina humana. Colocando a estas bacterias en un medio de cultivo con el antibiótico, la bacteria se dividirá por mitosis y además duplicará y transcribirá su ADN, generando insulina, la cual podrá ser purificada y preparada para su administración a humanos con dicha proteína deficiente.

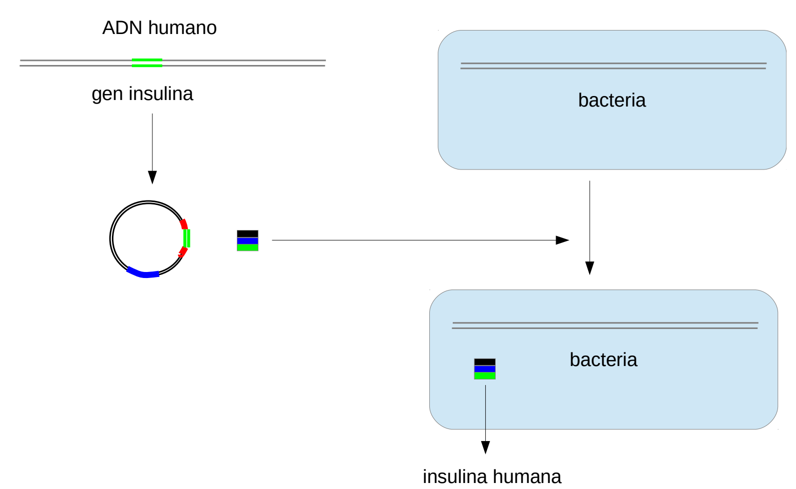


Figura 16.40. Esquema de producción de insulina recombinante humana en bacterias.

16.9. ARN

Existen diferentes tipos de ARN, pero todos están formados por los mismos componentes. Tiene ribosa (R), fosfato (P), adenina (A), guanina (G), citosina (C) y uracilo (U). No contienen en su estructura desoxirribosa ni timina.

Todos los ARN son polinuncleótidos unidos entre sí por enlaces 3'-5' fosfodiéster, presentando al igual que cada cadena del ADN, un extremo 5' y un extremo 3'. En algunos casos estos extremos presentan modificaciones. Las moléculas de ARN pueden presentar una estructura secundaria como consecuencia de apareamiento de bases nitrogenadas de la misma cadena. Si bien existen diferentes tipos podemos citar las horquillas, protuberancias y bucles internos. En la Figura 16.41, se muestras estas estructuras.

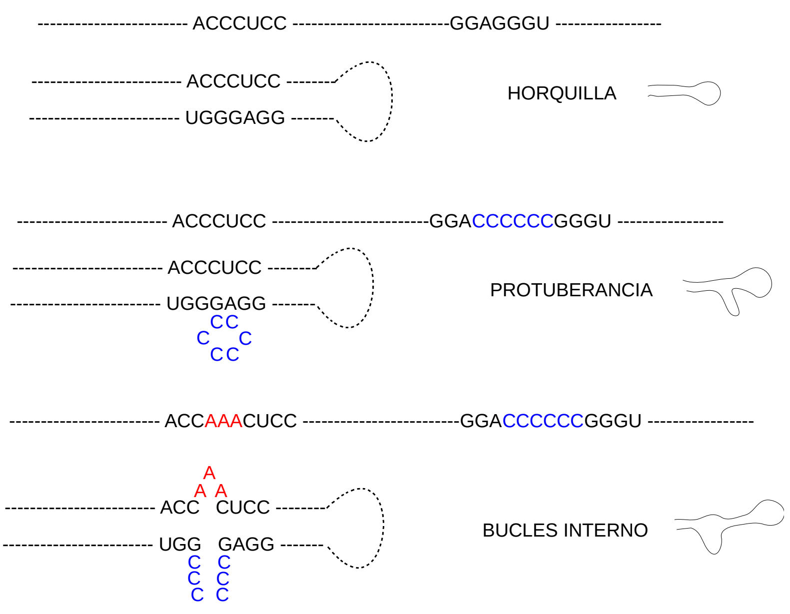


Figura 16.41. Parte superior una hebra de ARN, en ----- se representa parte de la cadena y la zona de interés se describe con sus bases nitrogenadas.

En la parte superior se muestra una molécula de ARN donde se muestran algunas secuencias de bases que son de interés en el tema en estudio. Las líneas de puntos ------ representan parte de la cadena pero sin hacer hincapié en las bases. En el ARN se forma una horquilla cuando hay dos secuencias complementarias, que por plegamiento sobre sí mismo pueden formar una doble hebra. Por lo tanto la horquilla será una porción de la molécula que tendrá doble hebra y una zona en forma de curva sin complementariedad. La protuberancia se produce cuando hay complementariedad, pero un sector (marcado en azul en la figura) no tiene complementariedad, por lo cual no forma parte de la doble hebra, quedando una saliente. Los bucles internos son similares pero en ambas secuencias (marcadas en rojo y en azul) hay sectores que no son complementarios, lo cual se forma la doble hebra, pero en ambas cadenas queda un sector sobresaliendo.

16.9.1 Tipos de ARN

ARNm

El ARNm o ARN mensajero es una sola cadena de nucleótidos, en el extremo 5' tiene una estructura llamada "CAP", en el extremo 3' tiene una sucesión de nucleótidos de adenina, llamada poliA, Figura 16.42. El cap, capuchón o casquete es un nucleótido de guanina unido por un enlace 5'-5' que lo hace resistente a la acción de exonucleasas. En el extremo 3' se insertan cientos de nucleótidos cuya base es adenina y se llama a la estructura adicionada: poli A. Tanto el CAP como el poli A entre sus funciones está la protección contra la acción enzimática degradativa de estas moléculas. Cabe destacar que el CAP y el poliA se adicionan luego de la síntesis a partir del ADN. El ARNm porta el mensaje para la síntesis de proteínas, donde cada codón indica la posición de un aminoácido en la estructura primaria de las proteínas. Un ARNm tiene más cercano al CAP el codón de iniciación, que es AUG y más próximo al poliA, el codón de finalización que puede ser cualquiera de las tres secuencias: UAA, UAG o UGA.



Figura 16.42. Estructura simplificada del ARNm. En su extremo 5' se inserta el CAP y en el 3' el poli A. Además tiene dos codones específicos, uno de iniciación (AUG en verde) y uno de finalización (UAA en rojo)

El ARNm es la molécula que lleva el mensaje del núcleo al citosol para la síntesis proteica en los ribosomas. Se forma por un procesamiento que involucra varias reacciones a partir del ARNnh. En el proceso de síntesis proteica además intervienen los ARNt que se unen a los aminoácidos para ser utilizados en el proceso de síntesis de la proteína y los ARNr que forman parte de la estructura del ribosoma, Figura 16.43.

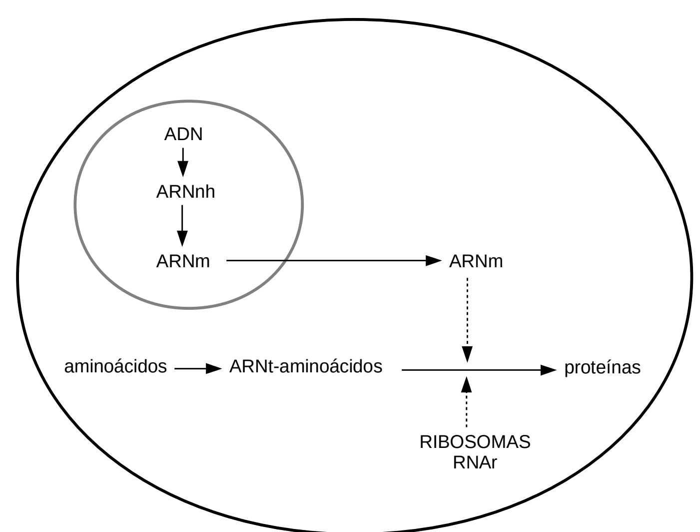


Figura 16.43. Esquema de la síntesis proteína y la participación de los diferentes tipos de ARN.

ARNt

El ARNt o ARN de trasferencia es una sola cadena de alrededor de 100 nucleótidos, con porciones que son complementarias en la misma cadena, determinando que tenga una estructura de cuatro horquillas, Figura 16.44.

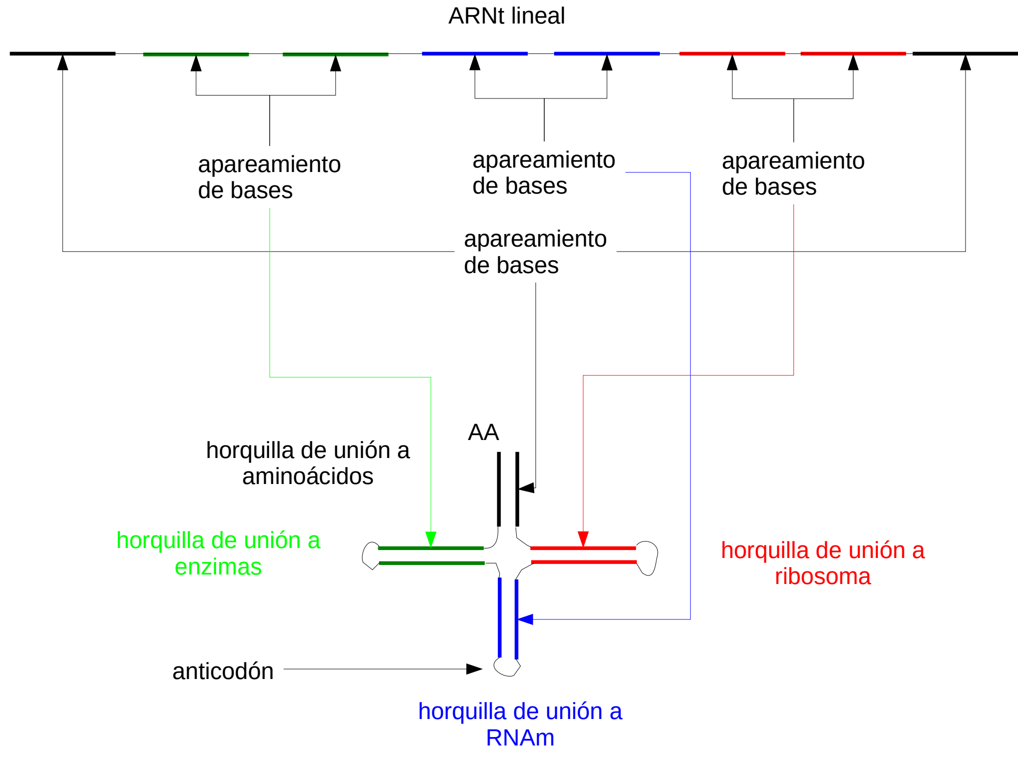


Figura 16.44. Esquema de la estructura del ARNt. En colores se indican las zonas con complementariedad de bases. En línea negra se indican sectores no complementarios. Se indican las funciones de cada horquilla o brazo.

Cada brazo cumple una dada función: unión del aminoácido, unión a ribosoma, unión de enzimas, unión al ARNm. Es la molécula que traduce el mensaje del ARNm, codificado en tripletes de nucleótidos a un código de aminoácidos.

El RNAt une en uno de sus brazos al aminoácido formando una estructura conocida como ARNt-aminoacilo. En el brazo anticodón, tres bases son complementarias del codón que codifica al aminoácido que lleva unido. De esta manera cada aminoácido ingresa en la estructura primaria de la proteína en el lugar adecuado, Figura 16.45.

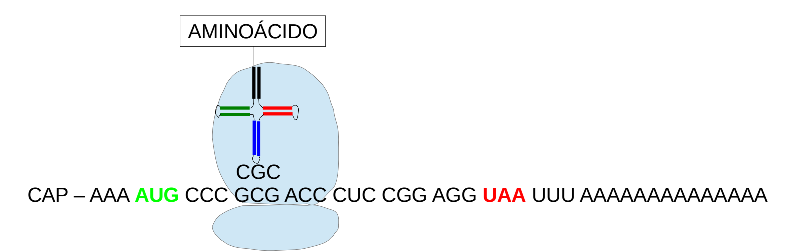


Figura 16.45. ARNt-aminoacilo unido a un codón de una molécula de ARNm. Se detallan en verde y rojo los codones de iniciación y finalización del ARNm, respectivamente. El ARNt tiene en su brazo anticodón el triplete CGC que es complementario al codón GCG del ARNm.

ARNr

El ARNr o ARN ribosomal son moléculas de ARN que se ligan a proteínas formando los ribosomas. Su síntesis ocurre fundamentalmente catalizada por la ARN polimerasa I y se desarrolla en el nucléolo de la célula. Algunos de ellos tienen actividad catalítica durante el proceso de síntesis proteica. Se consideran a estos ARN una excepción dentro de las enzimas, de las cuales las mayoría son proteínas.

ARNnh

El ARNnh o ARN nuclear heterogéneo es la molécula de ARN monohebra transcripta de un gen, esta contiene exones e intrones y no tiene CAP ni poli A. En procesos postranscripcionales se le agrega el CAP, el poli A y se eliminan los intrones, para dar origen al ARNm, Figura 16.46.

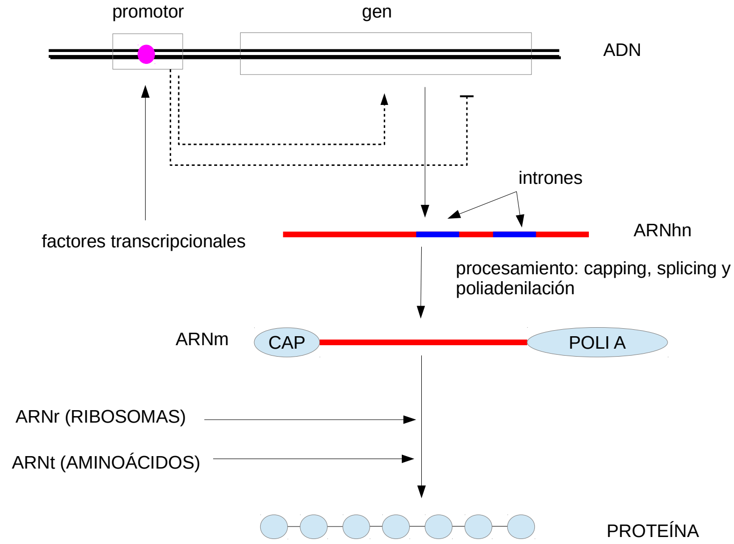


Figura 16.46. Esquema representativo de la función de cada ARN en el proceso de síntesis proteica.

Otros ARN

Existe una gran variedad de ARN fuera de los ya nombrados y más comunes.

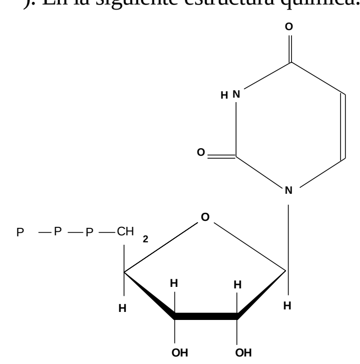
Los ARN reguladores son moléculas de ARN que participan regulando el proceso de expresión génica. Entre ellos tenemos los ARN de interferencia (ARNi), entre los que hallamos los microARN (ARNmi) y los ARN interfiriente pequeño (ARNip). También se hallan los ARN antisentido que son hebras complementarias no codificantes del ARNm, en general se unen a éste impiden la síntesis proteica y estimulan la degradación del ARNm.
Los ARN nucleares pequeños (ARNnp) forman parte del spliceosoma que son proteínas que participan en el proceso de splicing o eliminación de intrones del ARNnh.
Los ARN nucleolares pequeños son ARN que se hallan en nucléolos y participan en la modificación química de las bases nitrogenadas por la acción de enzimas.

16.9.2 Virus a ARN

Si bien la molécula de ADN es la portadora de la información genética y los ARN participan en el proceso de expresión de los genes y la síntesis proteica, algunos tipos de virus tiene como molécula encargada de llevar a la información genética a una molécula de ARN. Este ARN es introducido dentro de una célula y activa la maquinaría de síntesis de proteínas de la célula utilizando la información del ARN viral y de esta manera permite la síntesis de proteínas del virus.

16.10. Práctica

Estructura de nucleótidos y ácidos nucleicos
[276]). En la siguiente estructura química:



a- Identificar si es un
 Nucleósido.
 Desoxinucleótido difosfato.
 Nucleótido monofosfato.
 Nucleótido difosfato.
 Desoxinucleósido.
 Nucleótido trifosfato.
 Desoxinucleótido trifosfato.
 Desoxinucleótido monofosfato.
b- Marcar un fosfato.
c- Marcar un enlace anhídrido fosfórico.
d- Identificar el azúcar.
e- Identificar la base nitrogenada.
f- Marcar en la molécula un nucleósido.

276. a- nucleótido trifosfato, d- ribosa, e- uracilo, l- UTP

g- Marcar en la molécula un pirofosfato.
h- Marcar los enlaces macroérgicos.
i- Marcar la zona molecular polar con carga.
j- Marcar la zona polar sin carga.
k- Escribir la molécula que resultaría de hidrolizar el enlace entre el fosfato y el azúcar.
l- Escribir la estructura de esta molécula en forma simplificada.

[277]). A continuación se da la secuencia de bases de una de las cadenas de una hebra de ADN. Escribir la secuencia de bases de la hebra complementaria.

5' GCGCTCATATAG 3'

[278]) La secuencia de bases de una molécula de ADN es

5' ACCGCTTAAACGCAC 3'

Escribir la estructura de la molecula de ARNm transcripta a partir de esta porción de la molécula.

[279]) La secuencia de bases de una molécula de ARNm es

3' UGGCGAAUUUGCGUG 5'

Escribir la estructura de la molecula de ADN a partir de la cual fue transcripta esta molécula.

[280]) La secuencia de la hebra con sentido del ADN es 5'AAACCC**GCGGGC**TT**AAAAAAA**TGGG3' sabiendo que las secuencias **GCGGGC** y **AAAAAAA** son dos intrones:

a- Escribir la secuencia de bases del ARNm de dicho porción de ADN.
b- ¿Cuántos aminoácidos tendrá la porción de proteína codificada por este sector del ADN?

277. 3'CGCGAGTATATC 5'
278. 3'UGGCGAAUUUGCUG 5'
279. 5' ACCGCTTAAACGCAC 3'
280. a- 5' AAACCCUUUGGG 3' b- 4

17. METABOLISMO

17.1. Generalidades del metabolismo

Llamamos metabolismo al conjunto de reacciones químicas que ocurren en un organismo vivo, dejando de lado aquellas reacciones químicas que involucran sustancias incorporadas del medio ambiente como nutrientes. A estos procesos los llamamos digestión.

Digestión y metabolismo son procesos químicos catalizados por enzimas y, como las enzimas son proteínas cuya estructura se halla determinada por la información genética de cada individuo, podemos decir que ambos procesos son caracteres hereditarios de un ser vivo.

17.1.1 Semejanzas y diferencias entre metabolismo y digestión

La Tabla 1 muestra las semejanzas y diferencias entre digestión y metabolismo

Digestión	**Metabolismo**
Son procesos químicos	Son procesos químicos
Son catalizados por enzimas	Son catalizados por enzimas
Depende de ADN	Depende de ADN
1 reacción química	Muchas reacciones química
Reacciones de degradación	Reacciones de síntesis y degradación
Reacciones de hidrólisis	Reacciones de diversos tipos
Ocurren en tubo digestivo	Ocurren dentro de las células

Tabla 1. Semejanzas y diferencias entre reacciones de digestión y metabolismo

Mientras digestión y metabolismo son reacciones químicas catalizadas por enzimas y por lo tanto dependen de la información genética de cada célula, la digestión se diferencia del metabolismo en que en general cada proceso es una reacción o un número limitado de reacciones, son únicamente reacciones de degradación por vía hidrolítica y ocurren en el aparato digestivo. Contrariamente las reacciones metabólicas habitualmente son un número elevado de reacciones, que pueden ser de síntesis o degradación, pudiendo ser de diversos tipos y ocurren en el interior de la célula.

En general podemos decir que la digestión es el conjunto de reacciones que degrada productos del medio ambiente para poder incorporarlos a las reacciones químicas del metabolismo. Las reacciones del metabolismo las podemos clasificar en dos grandes grupos:

Reacciones catabólicas: producen o liberan energía y desechos

Reacciones anabólicas: consumen energía y generan moléculas de reserva o con otros fines como ser estructurales. La Figura 17.1 muestra la relación entre los diferentes términos.

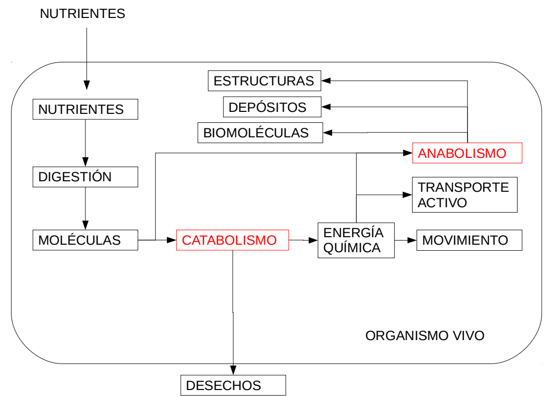


Figura 17.1. Concepto general de digestión y metabolismo.

Definiremos de una manera sencilla y general cada término de la Figura 17.1.

Nutriente: moléculas del medio ambiente incorporadas por un organismo vivo con fines energéticos y/o estructurales. Por ejemplo el almidón.

Digestión: conjunto de reacciones necesarias para que un organismo vivo pueda incorporar un nutriente.

Catabolismo: conjunto de reacciones químicas de un organismo vivo que generan energía y moléculas de menor tamaño, en muchos casos estructuras químicas de desecho..

Anabolismo: conjunto de reacciones químicas de un organismo a través de las cuales se construyen moléculas complejas complejas a partir de moléculas sencillas, con fines de reserva energética o para cumplir diversas funciones.

Desecho o producto de eliminación: moléculas habitualmente de bajo peso molecular generados por rutas catabólicas y que el organismo no utiliza más y elimina al medio ambiente. Por ejemplo en el caso de organismos como el ser humano, el dióxido de carbono y la urea.

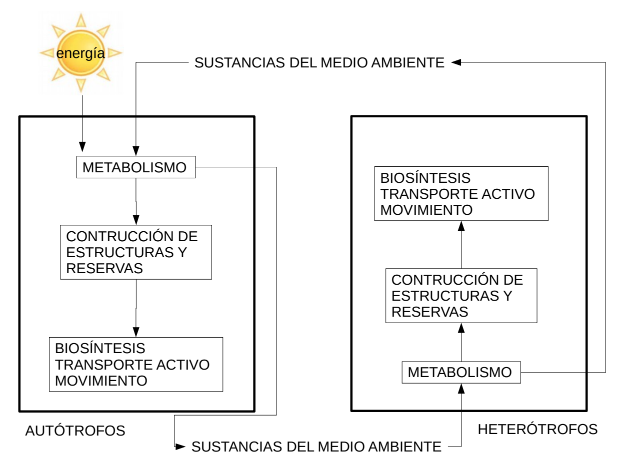


Figura 17.2. Metabolismo en autótrofos y heterótrofos.

La energía producida por el catabolismo tiene básicamente tres fines. Uno de ellos, que es el

que nos interesa en este capítulo es la biosíntesis o anabolismo, pero la energía es necesaria también para realizar dos procesos básicos de todo organismo vivo y que son el transporte activo y el movimiento.

Los desechos de un organismo pueden ser los nutrientes de otro y las estructura de un organismo pueden ser también nutrientes de otros. Por ejemplo los organismos autótrofos como las plantas, construyen sus moléculas utilizando energía del sol y aprovechando desechos de otros organismos, los heterótrofos, como es el caso del dióxido de carbono. Contrariamente los heterótrofos utilizan como nutrientes estructuras creadas por los autótrofos, por ejemplo el almidón y desechos como el oxígeno. La Figura 17.2 muestra esta relación.

El medio ambiente es el nexo entre los desechos producidos por un tipo de organismo y otro.

Como dijimos el metabolismo habitualmente son reacciones intracelulares, aunque podemos tener reacciones extracelulares que podríamos considerarlas parte del metabolismo. El metabolismo tiene la particularidad que el producto de una reacción es sustrato de la siguiente reacción. En la Figura 17.3 se muestra esquemáticamente, prescindiendo de nombre de sustancia, un metabolismo hipotético. Se identifican con letras a cada sustancia e interpretamos que la sustancia A se transforma en B a través de la primer reacción. La sustancia B, que es el producto de la primer reacción pasa a ser el sustrato de la segunda reacción en que B, da como producto a la sustancia C y así sucesivamente.

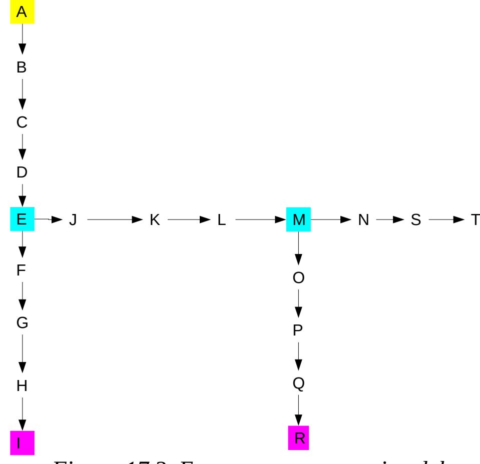


Figura 17.3. Esquema representativo del metabolismo

En este esquema podemos asignar diferentes nombres a cada sustancia, según el lugar que ocupe en el metabolismo.

Alimentador o iniciador: es la sustancia a partir de la cual se inicia la secuencia de reacciones. Tal es el caso en el esquema de la sustancia A.

Encrucijada metabólica: es aquella sustancia del metabolismo que puede participar en dos o más reacciones distintas. En el esquema una encrucijada es la sustancia E que puede originar J por una reacción o F por otra reacción diferente. La sustancia M, tendría la misma calificación dentro del metabolismo.

Producto del metabolismo: aquellas sustancias que se originan en la última reacción y no participan en reacciones siguientes. En general estos productos finales suelen ser sustancias de

desecho que son expulsadas al exterior del organismo vivo. Tal es el caso de las sustancias I, R y T.

Metabolito: es el nombre que se puede dar a cualquier sustancia que participa en un proceso metabólico.

Intermediario metabólico: es aquella sustancia que no es iniciador, encrucijada o producto final. En nuestro esquema podríamos asignar este nombre a las B y G entre otras.

En general el metabolismo se agrupa en reacciones relacionadas que forman un determinado producto o intermediario, a estos grupos de reacciones se los llama vías o rutas metabólicas. En la Figura 17.4 se muestra esquemáticamente varios de los términos explicados. Por ejemplo las reacciones que involucran A, B, C, D y E sería una ruta metabólica, en la cual A es el alimentador, E el producto de la vía y B, C y D intermediarios metabólicos.

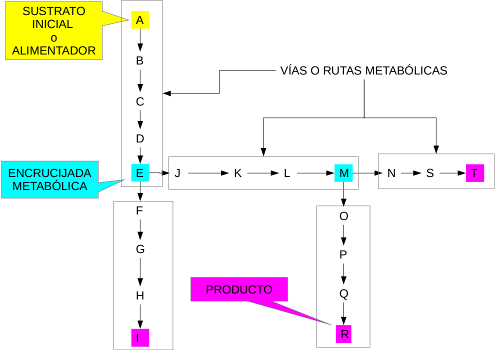


Figura 17.4. Principales componentes de una vía metabólica

Las vías metabólicas pueden presentarse de formas diversas, es decir las reacciones pueden relacionarse a otras reacciones de varias formas distintas. Podemos simplificar diciendo que básicamente las vías metabólicas presentan tres formatos básicos:

Lineales: cuando el alimentador, como por ejemplo la sustancia B de la Figura 17.5, se transforma en un metabolito que secuencialmente se va transformando en otros hasta llegar al producto final.

Ciclos: donde un alimentador se regenera al final del proceso, la sustancia B reacciona con una sustancia A (Figura 17.5) que se transforma en otras hasta dar nuevamente la sustancia A.

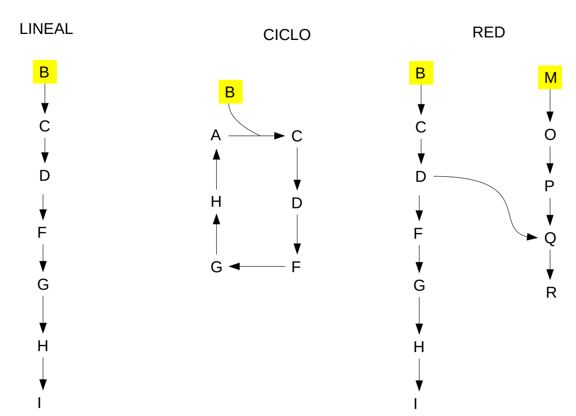


Figura 17.5. Tipos fundamentales de vías metabólicas

Red: cuando dos o más iniciadores, B y M de la Figura 17.5 reaccionan dando metabolitos distintos, pero sus reacciones confluyen en algún punto.

En realidad el metabolismo en su conjunto como veremos es una red de reacciones, donde en algún punto todas las reacciones tienen algún contacto.

Otra clasificación a tener en cuenta es la posibilidad de invertir o no el funcionamiento, así podemos clasificar a las rutas metabólicas en:

Reversibles: aquellas rutas metabólicas donde el producto final H de la vía que se inicia con B, puede volver a dar B utilizando las mismas reacciones, Figura 17.6. No es común que una vía sea completamente reversible.

Irreversibles: son vías en que un iniciador a través de diversas reacciones llega a dar un producto y este no puede volver a dar la sustancia inicial. Si bien existen no es lo más común

Invertibles: son vías metabólicas que pueden dar un producto a partir de un iniciador y este producto puede volver a dar el iniciador, pero utilizando reacciones diferentes.

Lo más común en las vías metabólicas es una combinación de los tres tipos de vías mencionadas.

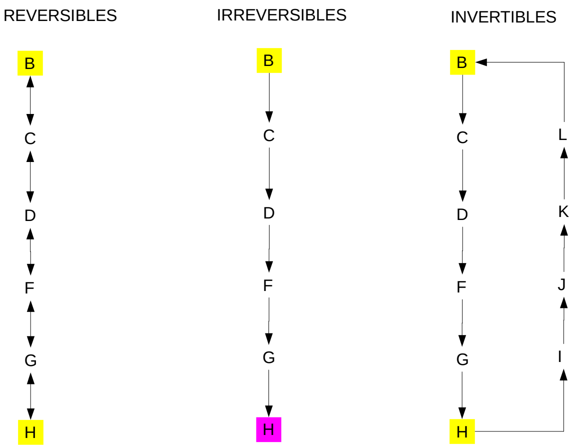


Figura 17.6. Clasificación de vías metabólicas por su posibilidad de inversión.

En este libro no abordaremos todo el metabolismo y de hecho es imposible que eso sea hecho por un sólo libro, aun concentrándose en una dada especie. Se debe recordar que las vías metabólicas son catalizadas por enzimas y estas dependen de la información genética de cada especie. Por lo tanto los metabolismos son diferente entre las especies y pueden tener variantes aun dentro de individuos normales de la misma especie. Las enfermedades genéticas pueden introducir cambios importantes en el metabolismo aun dentro de individuos de una misma especie. Un ejemplo de fácil interpretación es el albinismo. En esta enfermedad los individuos que la padecen carecen de la información para la síntesis de enzimas de la vía metabólica de la síntesis de la melanina, uno de los pigmentos que le da el color a la piel. En estos individuos es característica la falta de color de la piel con respecto a los individuos de su especie.

A continuación se clasifican los metabolismos y las vías metabólicas que serán abordadas en este texto

METABOLISMO
- GLÚCIDOS
  - glucólisis
  - gluconeogénesis
  - vía de las pentosas
  - glucogenogénesis
  - glucogenolisis
  - interconversión de hexosas
  - descarboxilación oxidativa del piruvato
- LÍPIDOS
  - síntesis de ácidos grasos
  - degradación de ácidos grasos o beta oxidación
  - síntesis de triacilgliceroles
  - degradación de triacilgliceroles
  - cetogénesis

- síntesis de fosfolípidos
- síntesis de esfingolípidos
- síntesis de colesterol

AMINOÁCIDOS Y PROTEÍNAS
- síntesis proteica
- transaminación
- desaminación oxidativa
- ciclo de la urea

ÁCIDOS NUCLEICOS Y NUCLEÓTIDOS
- metabolismo de bases púricas y pirimídicas
- duplicación del ADN
- transcripción o síntesis de ARN

COMUNES A GLÚCIDOS, LÍPIDOS Y AMINOÁCIDOS
- Ciclo de Krebs o de los ácidos tricarboxílicos
- cadena respiratoria
- fosforilación oxidativa

COMPUESTOS VARIOS
- ENERGÉTICOS
  - etanol
- FUNCIONES DIGESTIVAS
  - ácidos biliares
- HORMONAS
  - hormonas esteroideas
  - hormonas tiroideas
  - catecolaminas
  - melatonina
- MEDIADORES QUÍMICOS
  - histamina
- NEUROTRANSMISORES
  - acetilcolina
  - noradrenalina
  - serotonina
- PIGMENTOS
  - melanina
- GRUPOS PROSTÉTICOS
  - hemo

18. METABOLISMO DE GLÚCIDOS



Se entiende por metabolismo de glúcidos el conjunto de todas las reacciones en que participan glúcidos. Estas reacciones están encadenas, es decir que el o los productos de una reacción pasan a ser sustrato de la siguiente reacción. Por otra parte estas reacciones agrupadas como metabolismo de glúcidos pueden dividirse en grupos de reacciones a las que llamaremos rutas metabólicas de los glúcidos. Si bien las rutas metabólicas son numerosas, en este libro nos centraremos en las más relevantes y que su entendimiento es requerido para interpretar diversas situaciones en el ser humano. En el capítulo de introducción al metabolismo nombramos las vías metabólicas que son abordadas en este libro y en referencia al metabolismo de los glúcidos, entonces no centraremos en las vías metabólicas que se muestran en la siguiente tabla. A su vez en esta tabla se muestran alimentadores y productos de cada vía

	ALIMENTADORES	PRODUCTOS
METABOLISMO GLÚCIDOS		
glucólisis	glucosa	piruvato
gluconeogénesis	piruvato, aminoácidos, etc	glucosa
vía de las pentosas	glucosa	pentosas, NADPH
glucogenogénesis	glucosa	glucógeno
glucogenólisis	glucógeno	glucosa
interconversión de hexosas	fructosa y galactosa	glucosa
descarboxilación oxidativa	piruvato	acetil CoA
VÍAS COMUNES		
ciclo de Krebs	acetil CoA	CO_2, NADH, FADH
cadena respiratoria	NADH, FADH, O_2	NAD, FAD, H_2O
fosforilación oxidativa	ADP, P	ATP

Figura 18.1.principales vías metabólicas y sus alimentadores y productos

La Figura 18.1 muestra las vías metabólicas, sus alimentadores y productos. El primer paso al estudiar metabolismo es conocer los siguientes tres conceptos. En rojo se halla resaltado el metabolismo de los glúcidos y en azul las vías comunes con el metabolismo de los lípidos fundamentalmente

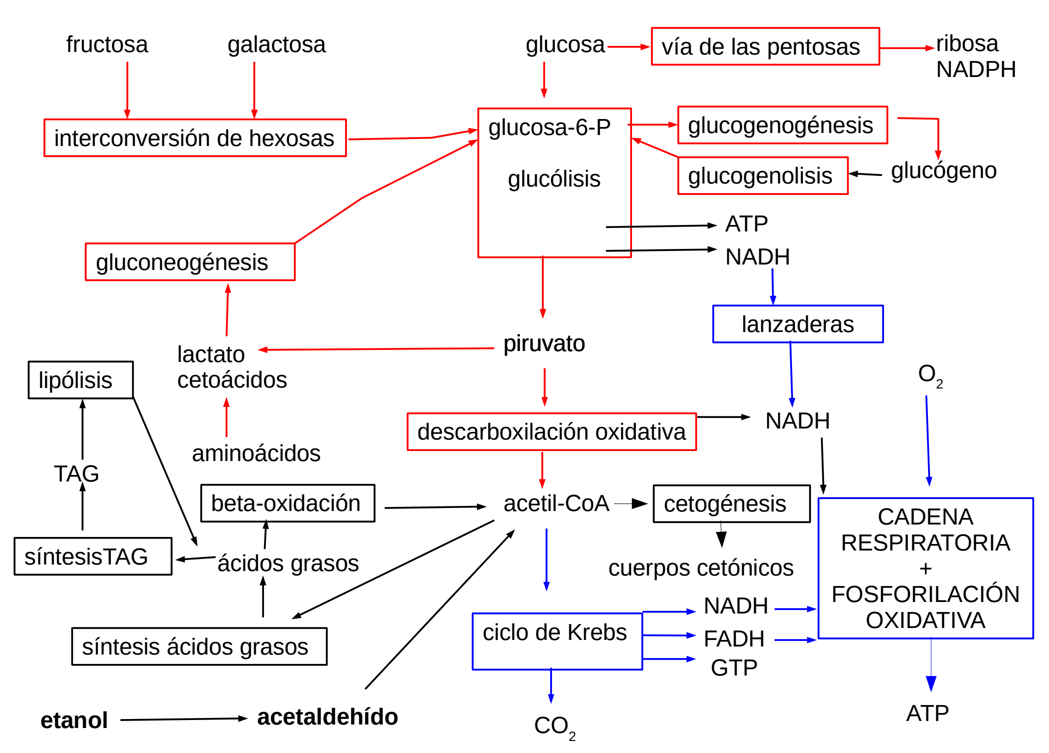


Figura 18.2. Visión general del metabolismo de glúcidos, lípidos y aminoácidos. En rojo se resalta el metabolismo de los glúcidos y en azul aquellas rutas metabólicas involucradas en la producción de energía y que son comunes a glúcidos, lípidos y aminoácidos. Recuadrada se halla la vía metabólica y se distinguen alimentares y productos de cada vía.

A continuación distinguiremos de esta vías cuáles son catabólicas y cuáles son anabólicas. Algunas vías metabólicas podríamos decir que no pertenecen a ninguno de los grupos mencionados ya que los productos no son de mayor ni de menor tamaño. Tal es el caso de la interconversión de hexosas. Sin embargo son rutas catabólicas: glucólisis, glucogenólisis, vía de las pentosas,descarboxilación oxidativa del piruvato y ciclo de Krebs. Contrariamente son anabólicas glucogenogénesis y gluconeogénesis.

18.1. Metabolismo de glúcidos y estados de ayuno y postprandial

Aun más importante es reconocer qué vía metabólica ocurre con mayor velocidad en diferentes estados metabólicos. En condiciones normales podemos decir que un ser humano se halla básicamente en dos estados metabólicos: postprandial y ayuno. El estado postprandial se alcanza luego de la ingesta de alimentos. En este estado se activan ciertas vías metabólicas (Figura 18.3) cuya función es almacenar los carbohidratos para el estado de ayuno. En estado postprandial se activa la interconversión de hexosas, glucólisis, descarboxilación oxidativa, que conducirán a la formación de acetil CoA, parte de éste se utilizará para producir energía, pero otra parte se dirigirá a a la formación de lípidos. En este estado la síntesis de glucógeno, ácidos grasos y triacilgliceroles, que requiere ATP se sostienen energéticamente con ATP de la fosforilación oxidativa, sostenida por el ciclo de Krebs que se alimenta de Acetil CoA proveniente de la glucosa

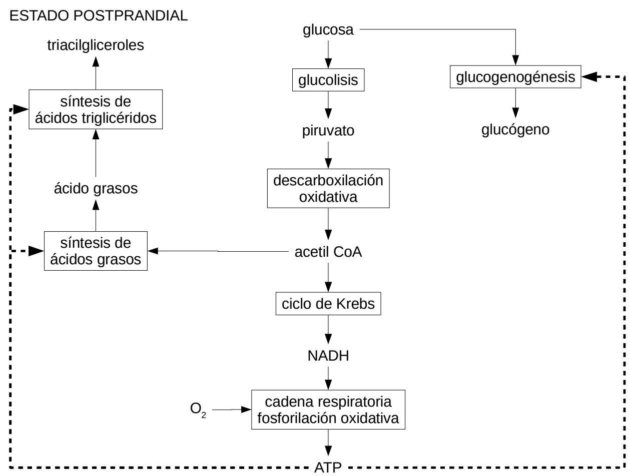


Figura 18.3. Interrelación de las vías metabólicas de glúcidos y lípidos en el estado postprandial

Contrariamente en el estado de ayuno, las vías metabólicas que degradan glucógeno y triacilglicéridos se activarán, decreciendo la actividad de las vías que forman reservas energéticas, Figura 18.4. En este estado, se prioriza la síntesis de glucosa a través de la gluconeogénesis, que requiere ATP. El ATP necesario se origina si bien por la misma vía, la fosforilación oxidativa, este proceso es ahora sostenido por el ciclo de Krebs que utiliza acetil CoA proveniente de los ácidos grasos, .

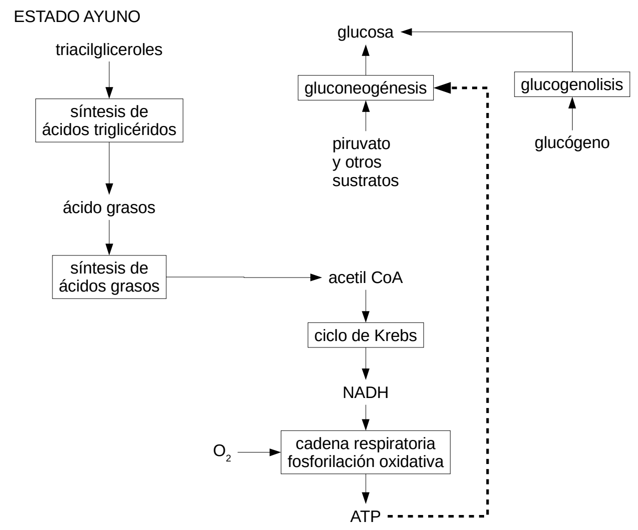


Figura 18.4.Interrelaciones entre los metabolismos de glúcidos y lípidos en el estado de ayuno

Es común asociar ayuno con predominio de rutas catabólicas y estado postprandial con aumento

de rutas anabólicas. Pero no es exactamente así, especialmente para los glúcidos. Prueba de esto es la activación de la glucólisis (catabólica) en etapa postprandial y de la gluconeogénesis (anabólica) en estado de ayuno.

Simplifiquemos aun más la situación postprandial y de ayuno. La Figura 18.5 muestra estas dos situaciones. En el estado postprandial la glucosa se metaboliza y se depositan como reservas energéticas: glucógeno y triacilgliceroles. Esta síntesis requiere ATP y éste es aportado por la metabolización de la glucosa. En el estado de ayuno, se prioriza la formación de glucosa a partir de aminoácidos y otros productos. La formación de glucosa requiere energía y ésta es aportada por la degradación de los triacilgliceroles. El funcionamiento en un sentido o en el otro está coordinado básicamente por dos grupos hormonales. El estado postprandial es controlado por la insulina y el estado de ayuno por las hormonas: glucagón, adrenalina y glucocorticoides.

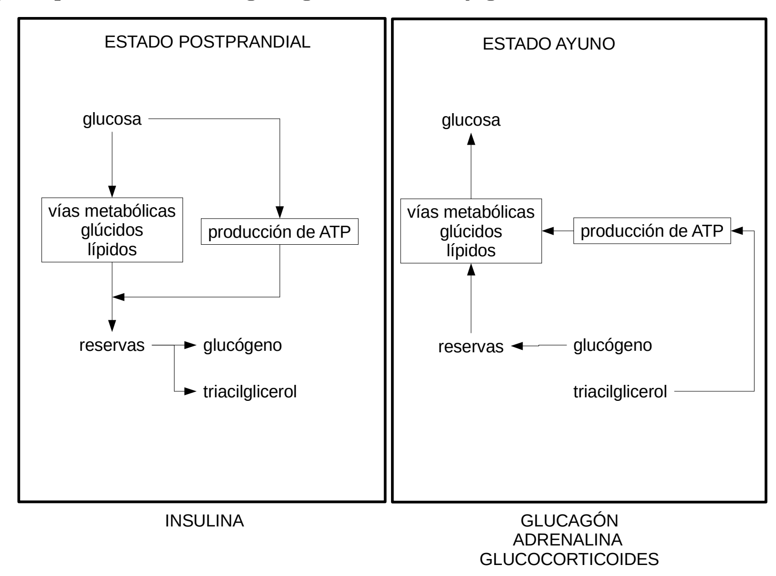


Figura 18.5. Interrelaciones metabólicas, energéticas y hormonales en los estados de ayuno y postprandial.

18.2. Digestión y absorción de carbohidratos

Es conveniente no disociar el metabolismo de un grupo de macronutrientes de sus procesos digestivos.

La dieta contiene glúcidos de diferentes tipos y orígenes, pero la mayor parte de estos glúcidos están representados por el almidón, la lactosa y la sacarosa (Figura 18.6). En la boca comienza la digestión del almidón por acción de la amilasa salival.

Esta enzima produce la degradación de los enlaces α1-4 de las moléculas de amilosa y amilopectina. Dado que el tiempo de acción de la enzima es reducido en la boca y el paso del bolo alimenticio al estómago donde el pH es ácido inactiva la enzima, la degradación no llega a ser total en la parte superior del tubo digestivo, obteniéndose como productos dextrinas, oligosacáridos y monosacáridos. Las dextrinas son polisacáridos de menor tamaño. Por su parte la sacarosa y la lactosa no sufren hidrólisis en la boca. El estómago es un sitio donde los glúcidos no sufren hidrólisis.

En intestino actúa la amilasa pancreática que es una enzima de la familia de las α1-4 glucosidasa que junto con la acción de la α1-6 glucosidasa que hidroliza las ramificaciones de la amilopectina, convierten al almidón en moléculas de glucosa y maltosa. Esta última es hidrolizada a glucosa por acción de la enzima maltasa. Por otro lado la sacarosa es hidrolizada a glucosa y fructosa por acción de la enzima sacarasa. La lactosa por su lado es hidrolizada a galactosa y glucosa por acción de la lactasa (para más detalles de digestión de glúcidos vea el vídeo haciendo click). En definitiva, en intestino, todos los glúcidos son transformados en los monosacáridos: glucosa, fructosa y galactosa. Como generalidad podemos decir que estos monosacáridos son absorbidos en la mucosa intestinal cotransportados con sodio. Pasan a circulación y por vena porta alcanzan el hígado. En este órgano la fructosa y galactosa son convertidos a glucosa en el mecanismo de interconversión de hexosas.

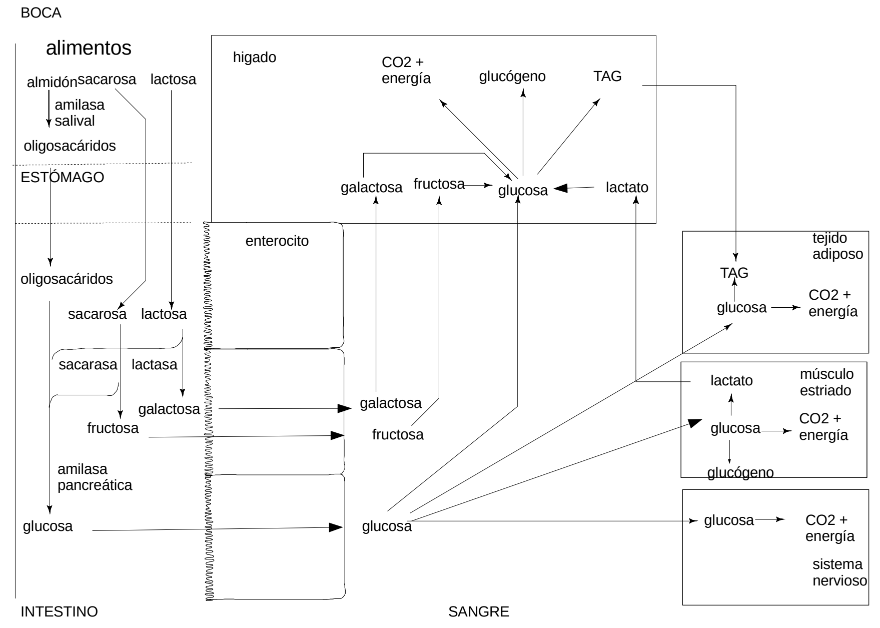


Figura 18.6. Digestión de almidón, sacarosa y lactosa. Distribución de glucosa, fructosa y galactosa.

En el hepatocito la glucosa proveniente del intestino puede seguir diferentes vías metabólicas: por un lado puede ser transformada en dióxido de carbono, agua y energía. En este proceso intervienen rutas metabólicas conocidas como glucólisis, descarboxilación oxidativa del piruvato y ciclo de Krebs. Estas tres vías se vinculan luego con cadena respiratoria y fosforilación oxidativa. Otro camino metabólico puede conducir la glucosa hasta la formación de triglicéridos, los cuales serán luego transportados por las lipoproteínas plasmáticas para su almacenamiento en tejido adiposo. Un tercer proceso metabólico puede transformar la glucosa en glucógeno, que es un compuesto de reserva. La glucosa también puede ser utilizada por las células en general donde es oxidada hasta CO_2 para producir energía. En el caso del músculo esquelético, existe una ruta metabólica que puede transformar la glucosa en ácido láctico, produciendo grandes cantidades de energía, pero durante un período de tiempo de pocos minutos. Este proceso se conoce como glucólisis

anaeróbica y participa en procesos donde el requerimiento de energía es máximo, siendo por lo tanto de duración limitada. El ácido láctico producido por la glucólisis anaeróbica sale de la fibra muscular estriada a sangre y es captado por el hígado, donde vuelve a transformarse en glucosa por una ruta metabólica conocida como gluconeogénesis. La transferencia del lactato por vía sanguínea desde el músculo al hígado donde es reconvertido a glucosa, para luego volver a ser ésta utilizada por el músculo, lleva el nombre de ciclo de Cori.

18.3. Principales vías metabólicas de los glúcidos

A continuación se describen las rutas metabólicas más importantes que involucran glúcidos .



18.3.1 Glucólisis

La glucólisis es un conjunto de reacciones químicas que utilizan glucosa como alimentador principal y su producto final es piruvato (Figura 18.7). Por supuesto que pueden identificarse otros alimentadores de la glucólisis que veremos posteriormente. Este conjunto de reacciones que ocurren en el citosol de células eucariotas, inicia el catabolismo de las moléculas de glucosa.

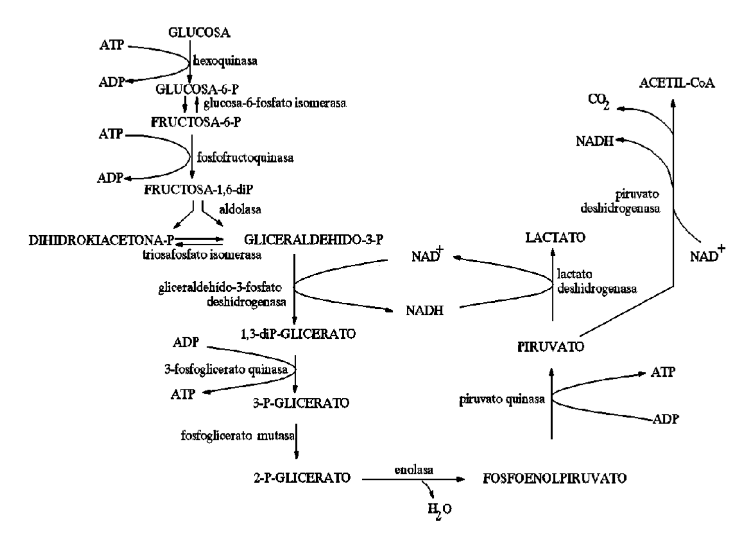


Figura 18.7. Vía glucolítica

Comienza con la glucosa y sus productos finales pueden ser diferentes dependiendo si hay o no aporte suficiente de oxígeno. Cuando hay déficit de oxígeno el producto es lactato, mientras que en presencia de oxígeno suficiente, el producto final es piruvato, que pasa al interior de la mitocondria donde forma acetil-CoA, Figura 18.7.

La vía glucolítica podemos dividirla en dos etapas: una de ellas utiliza moléculas de 6 carbonos e incorpora fosfato a las moléculas gastando ATP. Esta fase es endergónica y finaliza con la formación de fructosa-1,6-bisfosfato. A partir de este último compuesto, se produce la segunda fase en la que participan moléculas de 3 carbonos y se forma ATP, por lo que esta fase es exergónica. En la primer fase se gastan dos moléculas de ATP y en la segunda se producen 4 moléculas de ATP por fosforilación a nivel de sustrato. Adicionalmente, en la segunda fase se

forman dos moléculas de NADH que ingresarán a la mitocondria a través de procesos bioquímicos conocidos como lanzaderas, situación que ocurrirá en presencia de oxígeno y producirán energía en la cadena respiratoria para la formación de ATP en la fosforilación oxidativa. Simultáneamente el piruvato ingresará a la mitocondria se transformará en acetil CoA y será oxidado hasta CO_2 en el ciclo de Krebs, que generará también NADH entre otros productos energéticos, Figura 18.8.

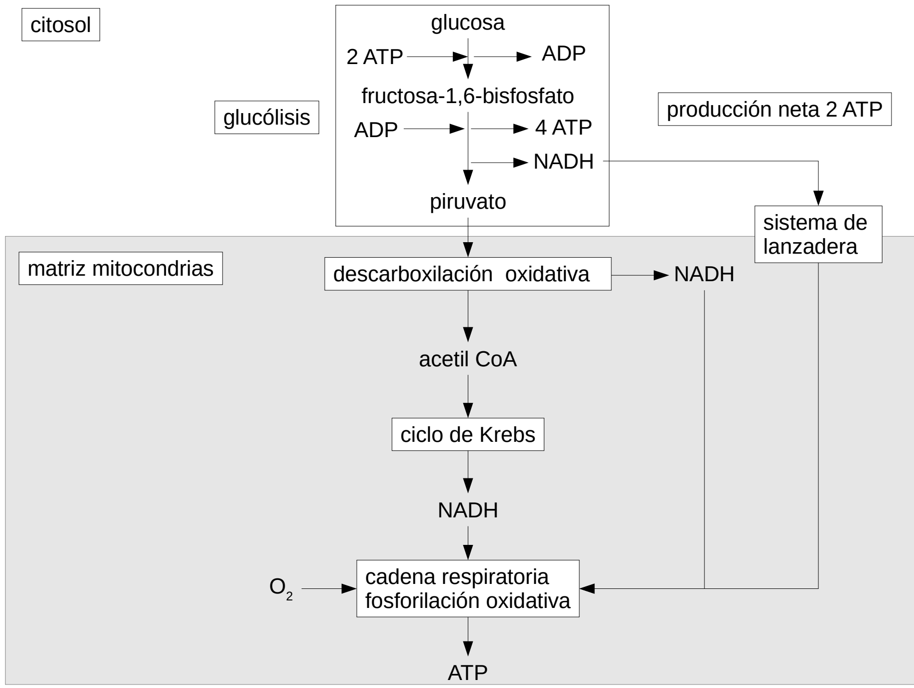


Figura 18.8. Metabolismo de la glucosa en condiciones de aporte suficiente de oxígeno

Si no hubiera oxígeno suficiente el NADH no ingresa a la mitocondria y se utiliza en la conversión de piruvato a lactato, Figura 18.9. Así, en presencia de oxígeno la glucólisis genera ATP y productos que generarán más ATP en mitocondria, hablamos del NADH y el piruvato. En situaciones de déficit de oxígeno la glucólisis finalizará en lactato y sólo producirá el ATP correspondiente a su segunda parte.

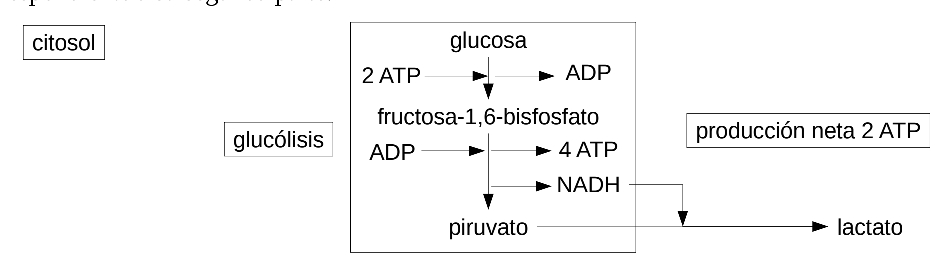


Figura 18.9. Metabolismo de la glucosa ante un déficit de oxígeno

La primer reacción es catalizada por las enzimas glucoquinasa (en hígado) y hexoquinasa (en todos los tejidos). En esta reacción se forma glucosa-6-P, y se requiere ATP que aporta energía para el proceso y fosfato para formar el producto, que al tener fosfato se torna impermeable a la

membrana, no pudiendo escaparse de la célula.



La enzima hexokinasa es poco específica porque puede fosforilar otras hexosas, pero su K_M es bajo lo que garantiza que la glucosa sea fosforilada aun con bajas concentraciones. Contrariamente, la glucoquinasa es muy específica pero con un valor de K_M elevado, lo que garantiza que funcione adecuadamente en etapa postprandial cuando la glucosa abunda especialmente en la vena porta e hígado.

Existen en humanos al menos cuatro isoenzimas que fosforilan la glucosa en la posición 6, conocidas como hexoquinasas. La glucoquinasa o hexoquinasa-4 tiene un alto K_M y por lo tanto tiene actividad importante cuando la disponibilidad de glucosa es elevada. Actúa fundamentalmente en hígado en estado postprandial y en células beta proveyendo glucosa cuyo metabolismo controla la secreción de insulina. El valor de K_M es aproximadamente 6mM para la forma típica. Dado que en condiciones normales de glucemia se halla entre 4-6mM, en el interior de la célula se esperan menores valores debido a que el ingreso es a través de mecanismos pasivos. Por ende esta enzima tendrá poca actividad en situaciones lejos de las comidas. Su mayor actividad será luego del ingreso de alimentos debido a la alta concentración de glucosa en vena porta y por ende al hígado. Sin embargo su expresión es prácticamente en todo el organismo.

La hexokinasa-1 es la isoforma que se expresa prácticamente en todos los tejidos y es de vital importancia para el cerebro, siendo que este órgano utiliza glucosa como fuente predominante de energía. Tiene un valor de K_M de 0,0732 mM, lo que garantiza buena actividad a glucemias de ayuno cercanas a 5 mM. Esta isoenzima es inhibida por glucosa-6-fosfato, por lo que si existe mucho ingreso de glucosa a la célula, la hexosa será fosforilada, pero se acumulará si hay exceso de energía. En esta situación la hexokinasa-1 se inhibirá, aumentando la glucosa intracelular y limitando así el ingreso de glucosa por difusión simple.

La hexokinasa-2 es la isoforma muscular y también es inhibidad por glucosa-6-fosfato. La hexokinasa-3 se expresa predominantemente en células de la médula ósea y pulmón.

A continuación describiremos brevemente las reacciones de la vía glucolítica. Para razonar el nombre de las enzimas utilice la explicación que se halla en este mismo libro en el capítulo de enzimas. La glucosa-6-P es transformada en fructosa-6-P por la acción de la enzima glucosa-6-fosfato isomerasa. La fructosa-6-P es luego fosforilada en la posición 1, catalizada por la enzima fosfofructoquinasa, que utiliza ATP como fuente de energía y fosfato. La fructosa-1,6-difosfato obtenida en la reacción anterior es escindida en dos triosas fosfato por la acción catalítica de la enzima aldolasa. Como productos de esta reacción se obtienen el gliceraldehído-3-fosfato y el fosfato de dihidroxiacetona. Esta última triosa no puede continuar en la vía metabólica, sin embargo por acción de la enzima triosa fosfato isomerasa es transformada en gliceraldehído-3-fosfato, el cual es utilizado como sustrato de la próxima reacción. La enzima gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa cataliza la oxidación del gliceraldehído-3-fosfato a 1,3-difosfoglicerato, reacción en la que actúa como oxidante el NAD^+. En esta reacción se incorpora un fosfato del medio, el cual se une a la molécula por un enlace anhídrido, que es un enlace macroérgico. En la próxima reacción la energía de este enlace macroérgico se libera, en una reacción catalizada por la enzima fosfoglicerato quinasa, en la que participa ADP, y utilizando la mencionada energía se forma ATP y 3-fosfoglicerato. Este proceso se denomina fosforilación a nivel de sustrato y constituye uno de los pasos en que conserva la energía almacenada en la molécula de glucosa. El 3-fosfoglicerato luego es transformado en 2-fosfoglicerato en una reacción catalizada por la

enzima fosfoglicerato mutasa. En la reacción siguiente la acción de la enzima enolasa, transforma al 2-fosfoglicerato en fosfoenolpiruvato. En esta transformación el fosfato que estaba en la posición 2, unido por enlace éster, pasa a formar parte un un enlace macroérgico. En la reacción siguiente este enlace se hidroliza, catalizando el proceso la enzima piruvato quinasa, y con la energía liberada se forma una segunda molécula de ATP, que es la segunda fosforilación a nivel de sustrato. Si no existe oxígeno el piruvato es reducido a lactato, utilizando NADH. La lactato deshidrogenasa cataliza esta reducción. En el caso de existir oxígeno el piruvato es oxidado a acetil-CoA en el proceso de descarboxilación oxidativa. La Figura 18.10 muestra la vía glucolítica con énfasis en las estructuras

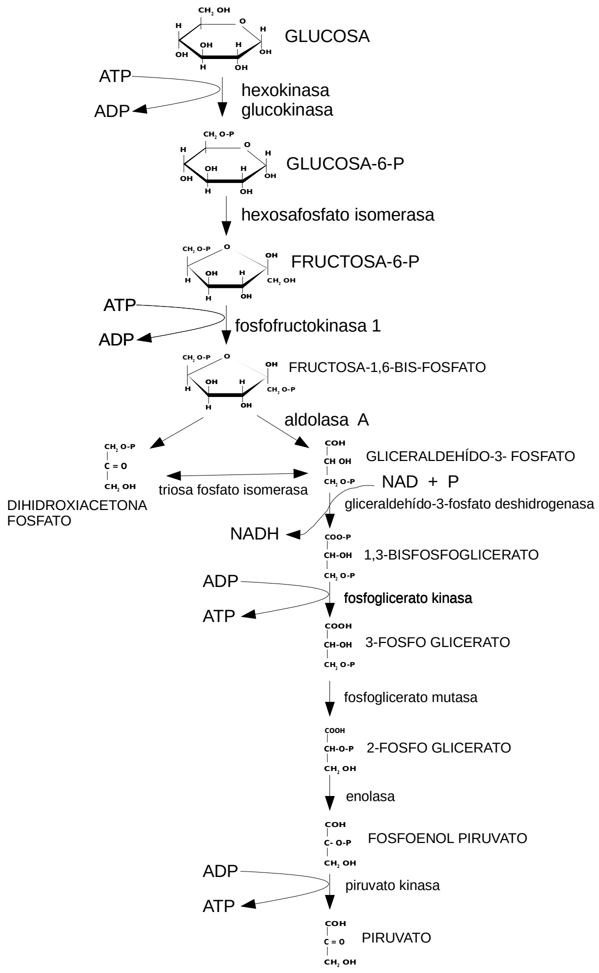


Figura 18.10. Vía glucolítica. En letras mayúsculas enzimas y en letras minúsculas el nombre de los metabolitos.

Vías metabólicas relacionadas a la glucólisis

Los intermediarios, productos y alimentadores de la glucólisis mantienen vinculación con numerosas vías metabólicas. Brevemente nombramos y describimos algunas de ellas.

Vía de los polioles: la glucosa puede ser metabolizada a sorbitol y luego a fructosa y reingresar a la glucólisis. Durante este proceso se consume NADPH, disminuyendo su disponibilidad. Como consecuencia se dificulta el mantenimiento de los niveles adecuados de glutatión reducido y puede producirse aumento de los radicales libres y el estrés oxidativo.

Vía de la glucosamina: la fructosa-6-fosfato puede transformarse en glucosamina y ésta asociarse a nucleótidos de uracilo que actuarán transfiriendo glucosas para unirse covalentemente a proteínas, produciendo glicosilación de las mismas. Este proceso de glicosilación en general es perjudicial para el cumplimiento de las funciones de las mismas.

Ciclo de Rapopport Luebering: este conjunto de reacciones que se originan en el 1,3-bisfosfoglicerato en condiciones de hipoxia forma en el glóbulo rojo 2,3-bisfosfoglicerato, molécula que se une a la hemoglobina y decrece la afinidad de la misma por el oxígeno. De esta manera la hemoglobina puede liberar más oxígeno en una condición desfavorable como lo es la hipoxia.

Metabolismo del glicerol: el glicerol originado de la degradación de triglicéridos es transformado en dihidoxiacetona fosfato por acción sucesiva de las enzimas glicerol kinasa y glicerol fosfato dehidrogensa, permitiendo así que el glicerol se utilice para formar piruvato o glucosa, dependiendo del estado postprandial o ayunas respectivamente.

Metabolismo de la 2-desoxiglucosa: la 2-desoxiglucosa es una molécula que puede ser fosforilada por la hexokinasa pero no puede proseguir luego la via glucolítica, acumulándose en el citoplasma. Se utiliza como medida de la velocidad de ingreso de glucosa a las células, ya que aquellas que más 2-desoxiglucosa acumulan, es porque tienen más ingreso de glucosa a la célula.

Metabolismo y uso del 2-flúor-2-desoxiglucosa. este compuesto habitualmente se sintetiza con el isótopo radiactivo del flúor que puede ser medido desde el exterior del organismo a través de la tomografía de emisión de positrones. Al igual que la 2-desoxiglucosa, la molécula de 2-flúor-2-desoxiglucosa es captada en mayor proporción por células con alto metabolismo glucolítico como son las células tumorales. La radiación emitida por estas células con alta captación de la 2-flúor-2-desoxiglucosa es detectada por el tomógrafo e indica la ubicación de células tumorales.



18.3.2 Descarboxilación oxidativa



La descarboxilación oxidativa es el proceso que transforma el piruvato en acetil CoA. Esta reacción es irreversible en seres humanos, no pudiendo el acetil CoA volver a dar piruvato por ninguna otra vía. La reacción es catalizada por acción del complejo multienzimático piruvato deshidrogenasa. Este complejo esta formado por tres enzimas:

Componente E1 o piruvato descarboxilasa. Utiliza como grupo prostético el pirofosfato de tiamina. Transforma el piruvato en un compuesto de dos carbonos ligados al grupo prostético y libera CO_2. Finalmente este grupo de dos carbonos, un grupo acetato es trasportado al ácido lipoico. Otro grupo prostético de la enzima

Componente E2 o dihidrolipoil transacetilasa. Transfiere el acetato desde el ácido lipoico a la coenzima A. Esta última coenzima depende del aporte dietario de vitamina B llamada ácido

pantoténcio.
Componente E3 o dihidrolipoil deshidrogenasa. Utiliza FAD como grupo prostético y NAD como coenzima, razón por la cual depende del aporte diatario de vitaminas del complejo B: riboflavina y nicotinamida.
Como vimos entonces participan en este complejo cinco coenzimas: NADH, FAD, pirofosfato de tiamina, CoA y ácido lipoico. Como es conocido la mayoría de las coenzimas provienen de vitaminas, haciendo que esta reacción sea muy dependiente de la adecuada provisión de vitaminas del complejo B.
Un aspecto importante del complejo piruvato deshidrogenasa es su regulación y su falla. Cuando se produce un déficit en la función de esta enzima, el piruvato no podrá ser transformado en acetil CoA y como consecuencia aumentará el paso de piruvato a lactato, por lo cual la acidosis láctica es un rasgo característico de las deficiencias de la enzima en cualquiera de sus componentes E1, E2 o E3. Existen deficiencias genéticas de estos componentes de diferentes características con respecto a su ligado a sexo o dominancia del gen defectuoso.
La regulación de la enzima es interesante. Básicamente el componente E1 es inactivado por elevados valores de ácidos grasos, ayuno y la hipoxia, Figura 18.11. Los tres reguladores son claros de comprender. El aumento de ácidos grasos da a la célula una fuente de acetil CoA más abundante, no siendo necesaria la acción de esta enzima. La falta de oxígeno impide la utilización del NADH generado en esta reacción y en el ciclo de Krebs, por lo que la hipoxia es razonable que frene a la enzima, sino se produciría una acumulación de NADH. Por otra parte el ayuno la inhibe y es razonable ya que en el ayuno el piruvato debe ser utilizado para formar glucosa y mantener la glucemia, por lo cual su consumo en el complejo de la piruvato deshidrogenasa sería desfavorable.

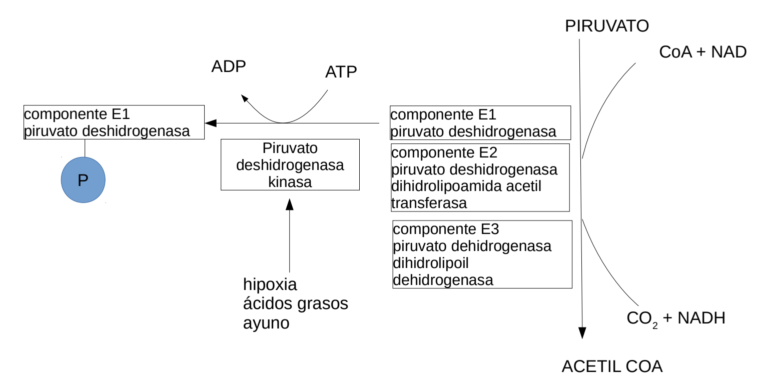


Figura 18.11. Inactivación del complejo de la piruvato deshidrogenasa por hipoxia, ayuno y ácidos grasos.

18.3.3 Gluconeogénesis

La gluconeogénesis es el conjunto de reacciones que conducen a la formación de glucosa, partiendo de diferentes moléculas, como ser lactato, glicerol y aminoácidos. Esta ruta metabólica ocurre principalmente en el citosol, pero las dos primeras reacciones ocurren en la matriz mitocondrial. Las enzimas de la gluconeogénesis son las mismas que las de la glucólisis, salvo algunas que catalizan pasos no comunes a ambas rutas. En la Figura 18.12 se puede observar que son cuatro las reacciones no comunes con la glucólisis.
Partiendo de lactato, éste es oxidado a piruvato por la misma enzima que la glucólisis: lactato

deshidrogenasa. Esta reacción ocurre en este sentido cuanto la concentración de NADH es baja, como consecuencia de disponibilidad de oxígeno. Esta situación es contraria a la encontrada en la glucólisis en ausencia de oxígeno, por ejemplo durante un ejercicio muscular intenso, conocido como ejercicio muscular anaeróbico. El piruvato formado en la reacción anterior es carboxilado a oxalacetato en el interior de la mitocondria por acción de la enzima piruvato carboxilasa. Esta enzima requiere del grupo prostético biotina además del aporte de energía por parte de ATP. En el esquema no se muestra, sin embargo el oxalacetato para salir de la mitocondria debe transformarse en malato y luego nuevamente en oxalacetato. La enzima fosfoenolpiruvato carboxiquinasa utilizando GTP y liberando un mol de dióxido de carbono transforma el oxalacetato en fosfoenolpiruvato. Desde este último compuesto las enzimas que catalizan los pasos son las mismas que la glucólisis, salvo en dos pasos que se indicarán a continuación. La enzima enolasa transforma el fosfoenolpiruvato en 2-fosfoglicerato, este último es trasformado en 3-fosfoglicerato por la enzima fosfoglicerato mutasa y luego catalizada por la fosfoglicerato quinasa se obtiene 1,3-difosfoglicerato. La enzima gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa reduce el 1,3-fosfoglicerato a gliceraldehído-3-fosfato, liberando fosfato y NAD.

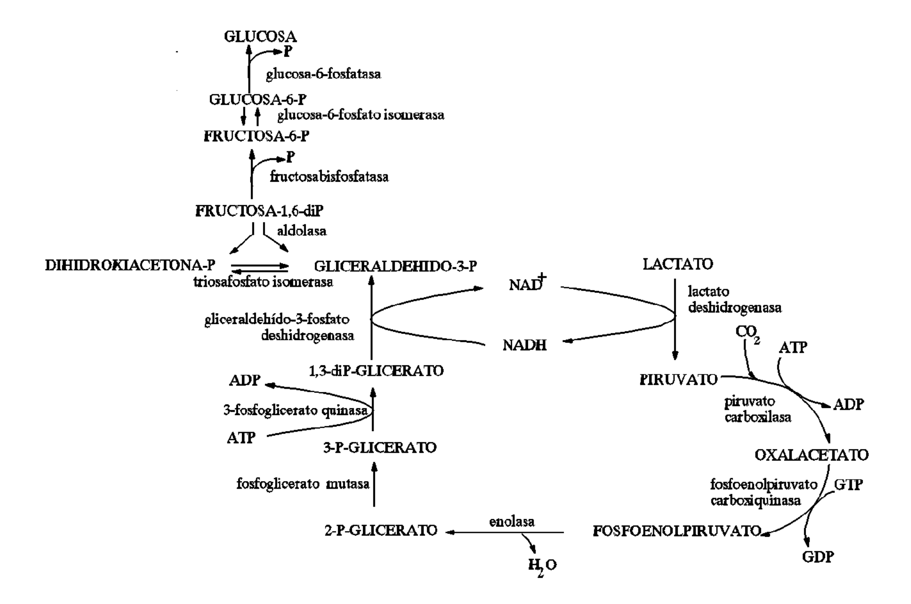


Figura 18.12. Gluconeogénesis

Una molécula de gliceraldehído-3-fosfato es isomerizada a fosfato de dihidroxiacetona en presencia de la enzima triosafosfato isomerasa. A continuación una molécula de dihidroxiacetona fosfato y una de gliceraldehído-3-fosfato son transformadas en una molécula de fructosa-1,6-difosfato por acción de la enzima aldolasa. La enzima fructosa-1,6-difosfato fosfatasa, hidroliza el éster fosfórico de la posición 1 de la fructosa generando fructosa-6-fosfato, que es luego isomerizada a glucosa-6-fosfato por la acción de la enzima glucosa-6-fosfato isomerasa. La glucosa-6-fosfato es transformada en glucosa por la acción de la enzima glucosa-6-fosfatasa. Este último paso es el responsable de la liberación de glucosa a la sangre desde algunos tejidos como el

hígado y el riñón, pero no de otros como el músculo.
La Figura 18.13 muestra la gluconeogénesis con énfasis en estructuras y compartimientos. Como se puede observar el paso de piruvato a oxalacetato, a diferencia de la glucólisis ocurre en varias etapas que primero transforman el piruvato en oxalacetato y malato en la mitocondria por acción de la malato deshidrogenasa mitocondrial. Luego el malato sale de la mitocondria y es transformado en oxalacetato por una isoenzima citosólica de la malato deshidrogenasa y luego el oxalacetato genera piruvato.

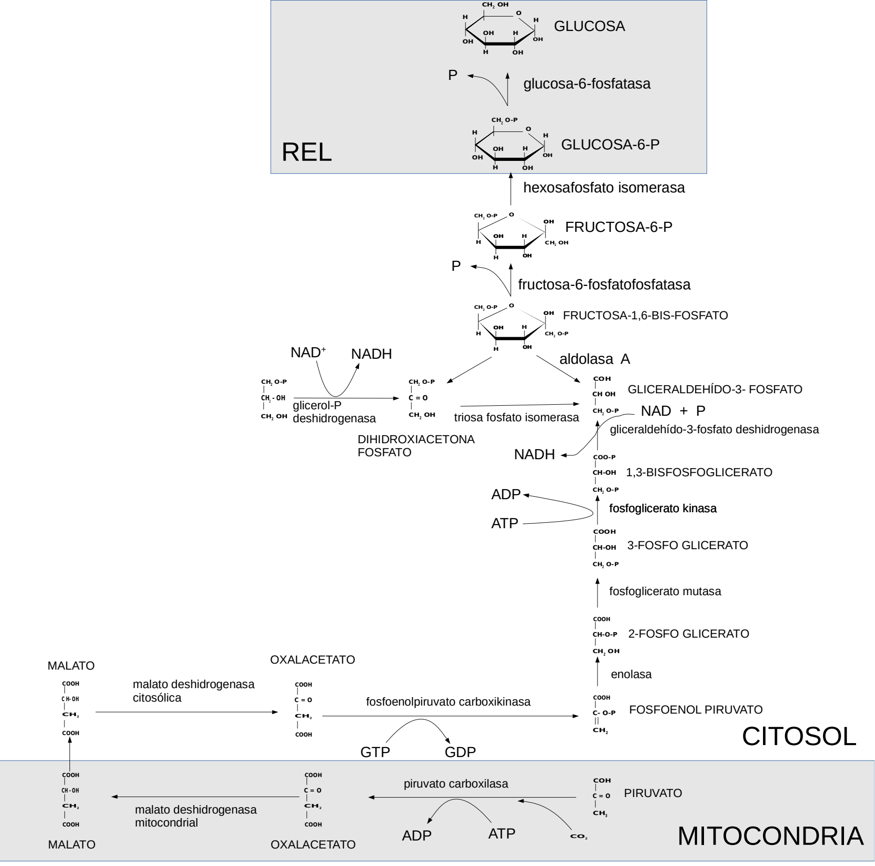


Figura 18.13. Gluconeogénesis, su distribución en los compartimientos subcelulares.

Por otra parte, el pasaje de glucosa-6-fosfato a glucosa, si bien es un proceso extramitocondrial, ocurre en el interior del retículo endoplasmático liso. En realidad el paso de glucosa-6-fosfato a glucosa requiere además de la enzima glucosa-6-fosfatasa de dos transportadores del retículo endoplasmático. El contratransportador glucosa-6-fosfato/fosfato (sus siglas identificatorias son SLC37A4) que lleva a la glucosa-6-fosfato al interior del retículo endoplasmático y el transportador GLUT2, que por difusión facilitada lleva a la glucosa formada a partir de la glucosa-6-fosfato hacia el citosol nuevamente. La enzima glucosa-6-fosfatasa así como el transportador SLC37A4 se hallan expresados en todos lo tejidos, sin embargo el transportador GLUT2 se halla

solo en retículo endoplasmático de hígado y riñón, siendo esto la causa de la capacidad de estos dos órganos de producir glucosa a la sangre, especialmente en estado de ayuno

18.3.4 Interconversión de hexosas

La interconversión de hexosas es un proceso a través del cual moléculas catalogadas como hexosas pueden transformarse sin perder su estructura glucídica con 6 carbonos. Son de importancia en el metabolismo la interconversión de fructosa a glucosa y de galactosa a glucosa.

Metabolismo de la fructosa

La interconversión de la fructosa se lleva a cabo por la enzima hexokinasa, isoenzima 1 (HK1: hexokinasa 1) que forma fructosa-6-fosfato, luego este sustrato será incorporado a la vía glucolítica formando fructosa-1,6-bisfosfato por la enzima fosfofructokinasa-1 o a fructosa-2,6-bisfosfato por la enzima fosfofructokinasa-2, Figura 18.14. Este último producto juega un rol importante en el control de la actividad de la glucólisis y gluconeogénesis

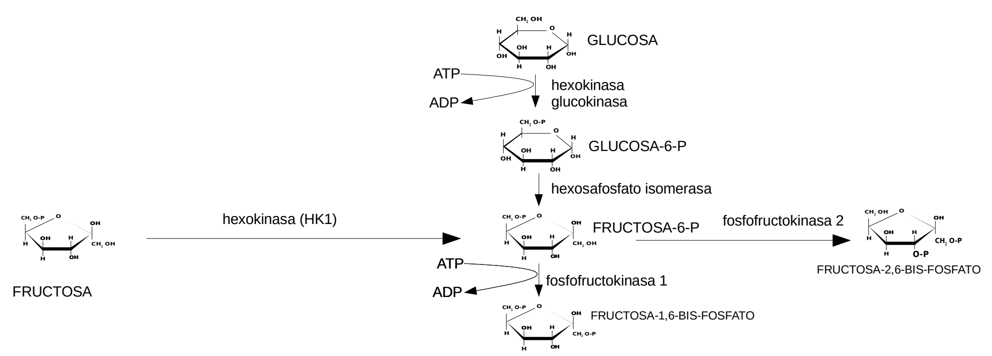


Figura 18.14. Interconversión de la fructosa en intermediarios de la vía glucolítica.

Metabolismo de la galactosa

La galactosa que llega al hígado por vena porta luego de su absorción en intestino, producida por hidrólisis de la lactosa, es fosforilada a galactosa-1-fosfato por la acción de la enzima galactosakinasa. La enzima galactosa-1-fosfato uridil transferasa, transfiere el UDP desde una molécula de UDP-glucosa formando UDP-galactosa. Esta última es convertida a UDP-glucosa por la enzima UDP-glucosa-4-epimerasa. La UDP-glucosa luego por la enzima UDP-glucosa pirofosforilasa genera glucosa-1-fosfato que por acción de la enzima fosfoglucomutasa produce glucosa-6-fosfato que continuará su metabolismo a glucosa o piruvato, dependiendo la gluconeogénesis o la glucólisis estén activadas.

Por otra parte la galactosa es uno de los sustratos de la síntesis de lactosa en la glándula mamaria lactante, Figura 18.15. A partir de la glucosa-6-fosfato se forma glucosa-1-fosfato que por acción de la UDP-glucosa pirofosforilasa puede formar UDP-glucosa y luego UDP-galactosa, la que reaccionará con glucosa para formar lactosa por acción de la enzima galactosil transferasa. Esta enzima se halla en el aparato de Golgi. La enzima galactosil transferasa también transfiere galactosa a lípidos y proteínas en procesos de glicosilación. Sin embargo, la proteína alfa-lactoalbúmina que forma parte del complejo cambia la actividad de



la galactosil transferasa, haciendo que la glucosa sea un mejor aceptor y de esta manera se forme lactosa. La alfa-lactoalbúmina se secreta a la leche.

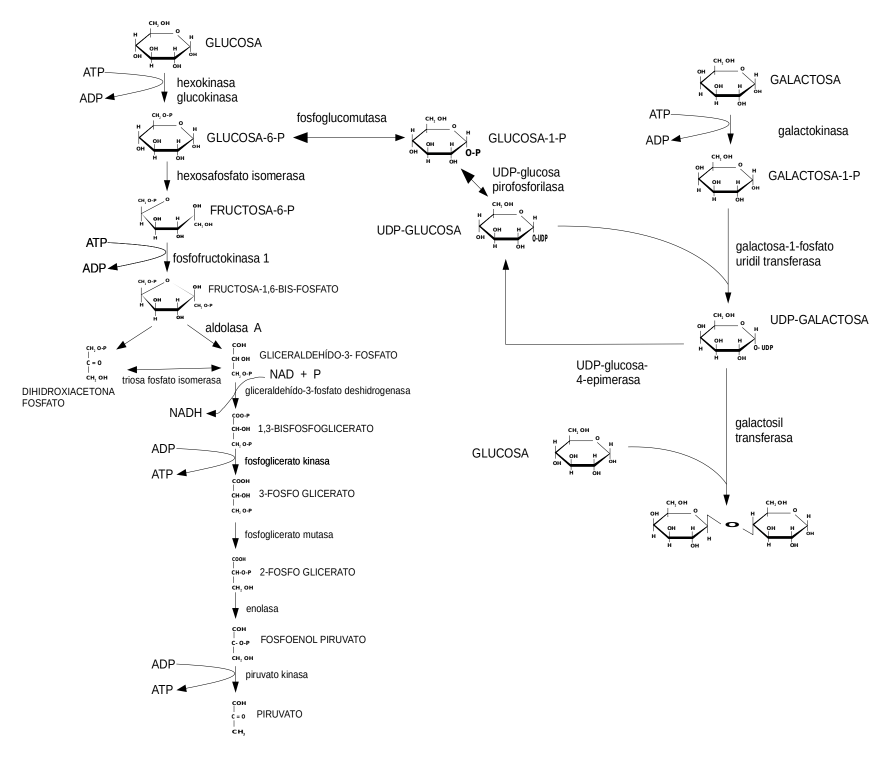


Figura 18.15. Metabolismo de la galactosa y lactosa y su relación con el metabolismo de la glucólisis.

18.3.5 Glucogenólisis y glucogenogénesis

Estas rutas son citosólicas y producen la degradación y formación del glucógeno (Figura 18.16), ocurriendo principalmente en hígado y músculo.

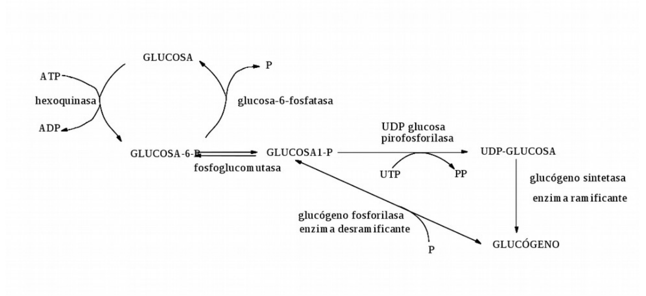


Figura 18.16. Glucogenogénesis y glucógenolisis. Enzimas involucradas

El depósito de glucógeno formado como consecuencia de la glucogenogénesis es utilizado desde

el hígado principalmente para mantener la glucemia durante las primeras 24 h de ayuno y el del músculo para situaciones de demanda energética con déficit en el aporte de oxígeno, como ocurre durante la contracción muscular intensa. En la glucogenólisis, el proceso comienza por la acción de la enzima fosforilasa, que agregando un fosfato rompe el enlace α1-4 del glucógeno, liberando glucosa-1-fosfato (Figura 18.17, A). La acción de la enzima fosforilasa no puede continuar al llegar próximo a un enlace α1-6 y en esta situación actúa la enzima desramificante que corta un enlace α1-4 de la ramificación y lo transfiere a otra cadena de glucosas que tienen enlaces α1-4. La acción de la enzima desramificante produce la hidrólisis de los enlaces α1-6, liberando glucosa libre.

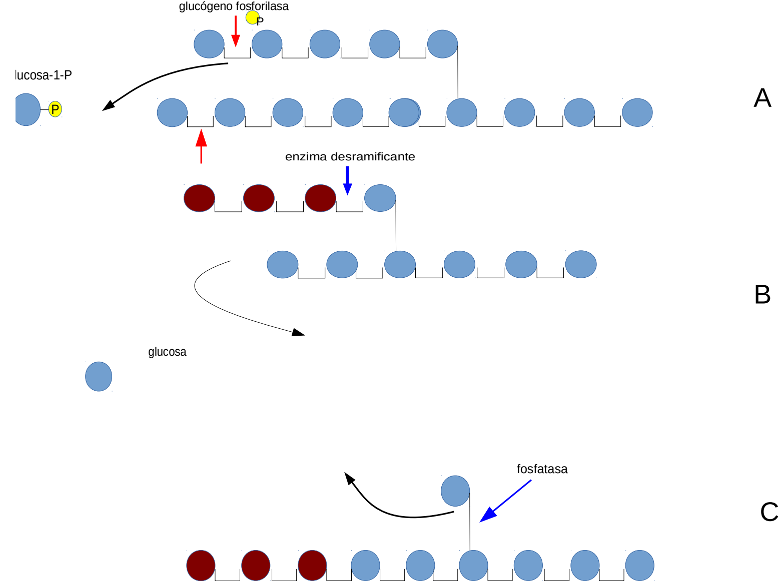


Figura 18.17. Acción de la glucógeno fosforilasa y enzima desramificante durante la glucogenólisis

La glucosa-1-fosfato formada es transformada en glucosa-6-fosfato, proceso catalizado por la enzima fosfoglucomutasa. La glucosa-6-fosfato será transformada en glucosa en aquellos órganos que contengan la enzima glucosa-6-fosfatasa. Esto ocurre fundamentalmente en el hígado. Sin embargo en músculo donde también se produce la glucogenólisis, al carecer este tejido de la enzima glucosa-6-fosfatasa, la glucosa-6-fosfato continuará la vía glucolítica hasta su transformación en piruvato.

La glucogenogénesis es un conjunto de reacciones que conducen a la formación de glucógeno, Figura 18.18. La transformación de glucosa-6-fosfato en glucosa-1-fosfato es catalizada por la misma enzima fosfoglucomutasa. La glucosa-1-fosfato luego es activada por la unión a UDP, utilizando UTP y catalizada por la enzima UDP-glucosa pirofosforilasa. Finalmente la UDP-glucosa es incorporada a la molécula de glucógeno, ligándose por un enlace α1-4, proceso catalizado por la enzima glucógeno sintetasa. Cuando las cadenas de glucosas tienen largo suficiente, la enzima ramificante, transfiere una cadena formando un enlace α1-6. Las síntesis de glucógeno se realiza



sobre una proteína conocida como glucogenina.

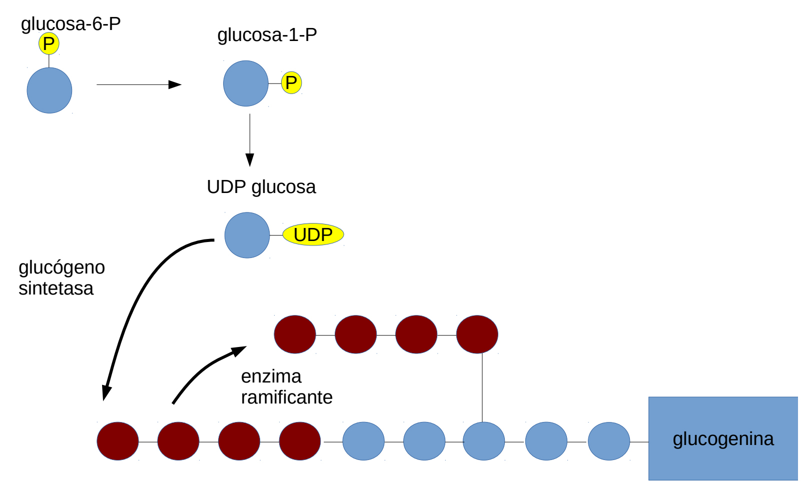


Figura 18.18. Glucogenogénesis. Las moléculas de UDP-glucosa se incorporan a los extremos de la molécula de glucógeno. Cuando la cadena es lo suficientemente larga una parte es transportada por la enzima ramificante y forma una ramificación.

18.3.6 Regulación de la glucogenogénesis y glucogenólisis.

El metabolismo del glucógeno es influenciado por el grado de fosforilación de las enzimas glugógeno sintetasa y fosforilasa. El nivel de fosforilación es regulado por la actividad de protein quinasas y fosfatasas.

La glucógeno sintetasa aumenta su actividad al desfosforilarse, contrariamente la fosforilasa disminuye su actividad al perder fosfato. Contrariamente la enzima glucógeno fosforilasa aumenta su actividad al fosforilarse. La fosforilasa kinasa b es una protein kinasa, activada por calcio, dependiente de calmodulina, que transforma la fosforilasa de su forma b (inactiva) en a o activa. La fosforilasa kinasa puede existir en dos formas: desfosforilada o fosforilada, kinasas dependiente del AMPc pueden fosforilarla. Ambas formas desfosforilada y fosforilada son sensibles al calcio, la forma fosforilada es activada por concentraciones de calcio 10 veces menores que las necesarias para activar la forma no fosforilada. Cuando se activa la glucogenólisis hepática por hormonas que aumentan el calcio citosólico como la vasopresina o angiotensina II, activa la forma no fosforilada de la fosforilasa kinasa, por unión de 4 iones calcio a la calmodulina, tres proteínas son fosforiladas: fosforilasa b, glucógeno sintetasa y proteina inhibidora. Cuando la glucogenólisis es activada por glucagón el sistema del AMPc es activado. La enzima R2C2 (protein kinasa dependiente del AMPc) se une a este formado AMPc-R y dejando libre la subunidad catalitica C. Se produce la fosforilación de 4 proteínas: Subunidad regulatoria de la protein kinasa: R; glucógeno sintetasa (se inactiva) fosforilasa kinasa (se activa), proteina inhibitoria. La AMPc-R-fosforilada actúa como inhibidor competitivo de las fosfatasas.

La fosfatasa I (glucógeno sintetasa fosfatasa) cuando esta ligada al inhibidor II se halla inactiva. En presencia de estímulos como la presencia de insulina, por acción de la enzima GSK3 se fosforila el inhibidor II, dejando libre la glucógeno sintetasa fosfatasa, que desfosforila a la glucógeno sintetasa, aumentando su actividad. Otra fosfatasa tipo I (PP1G)

esta unida al glucógeno, cuando la insulina actúa fosforila MAP2 que activa ISPK que fosforila a la PP1G, la que desfosforila a la glucógeno sintetasa y fosforilasa kinasa, así la síntesis de glucógeno es estimulada, simultáneamente con una inhibición de la glucogenólisis.

18.3.7 Enfermedades de almacenamiento de glucógeno o glucogenosis

En general estas enfermedades se deben a déficit de una o más enzimas del metabolismo del glucógeno, cursan con hipoglucemia en el caso de asentar la deficiencia sobre el hígado o debilidad muscular y calambres en el caso que el déficit enzimático afecta al músculo. Son enfermedades bien caracterizadas desde el punto de vista metabólico, clínico y genético. En todos los casos el diagnóstico definitivo se realiza a través de biopsia del tejido involucrado, medida de actividad de las enzimas deficiente o bien diagnóstico de la mutación por análisis no invasivo.

Glucogenosis tipo 0 o deficiencia de glucógeno sintetasa: es una enfermedad congénita hereditaria autosómica recesiva. La mutación se halla en el gen que codifica la glucógeno sintentasa: GYS2, localizado en el cromosoma 12p.12.2. Se caracteriza por deficiencia de la enzima glucógeno sintetasa hepática, depósitos de glucógeno hepático disminuidos, hiperglucemia e hiperlactacidemia postprandial con glucosuria. Estas últimas características debido al aumento de la vía glucolítica e incapacidad para utilizar adecuadamente la glucosa. En ayunas, contrariamente, se presenta hipoglucemia, debido a los escasos depósitos hepáticos, lo que estimula la gluconeogénesis con el correspondiente aumento de la síntesis de cuerpos cetónicos. Es una enfermedad que cursa sin hepatomegalia y puede ser confundida con diabetes. Se trata administrando antes de levantarse almidón de maíz con leche descremada, durante el día comidas con escasa separación temporal, alto contenido proteico para favorecer gluconeogénesis y evitar hiperglucemia e hiperlactacidemia.

Glucogenosis tipo I, deficiencia de glucosa-6-fosfatasa, enfermedad de von Gierke o glucogenosis hepatorrenal: como se mencionó la enzima glucosa-6-fosfatasa es una enzima hepática y renal. El déficit de la enzima produce esta patología autosómica recesiva, caracterizada por: hipoglucemia severa (menor a 0,4 g/L), aumento del lactato y triacilgliceroles debido al aumento de la cantidad de piruvato y acetil-CoA disponible, como consecuencia se presenta acidosis metabólica. Como consecuencia puede existir suero lecho con aumento de fosfolípidos y LDL-colesterol. El exceso de glucosa incrementa la actividad de la vía de las pentosas que impulsa la síntesis de nucleótidos de purinas, ocasionando aumento del ácido úrico. Presenta hepatomegalia y abdomen protuberante. Pueden presentar disfunción tubular proximal con glucosuria y aminoaciduria, pudiendo complicarse con nefrocalcinosis y nefrolitiasis, como consecuencia de frecuente disminución de la excreción de citrato y la hipercalciuria.

Se clasifica como glucogenosis tipo Ia, con déficit de la enzima glucosa-6-fosfatasa. La mutación afecta hígado, riñón e intestino, y asienta en el gen G6PC, localizado en el cromosoma 17q21 y glucogenosis tipo Ib, asociada a falla en los transportadores de glucosa-6-fosfato hacia el lumen del retículo endoplásmico. La mutación afecta al gen del transportador asociado a la glucosa-6-fosfatasa del hígado: G6PT1, localizado en el cromosoma 11q23.

El tratamiento se basa en administrar comidas con almidón de maíz, especialmente durante la noche en forma continua (infusión continua).

Glucogenosis tipo II o enfermedad de Pompe: enfermedad caracterizada por déficit de la enzima alfa1-4 glucosidasa lisosomal.

Glucogenosis tipo III, deficiencia de la enzima amilo-1,6-glucosidasa, deficiencia de la enzima

desramificante del glucógeno, dextrinosis límite, enfermedad de Cori o enfermedad de Forbes: en esta enfermedad autosómica recesiva, se acumula dextrina límite como consecuencia de la incapacidad para eliminar las ramificaciones de la molécula de glucógeno. Existen diferentes tipos:

tipo IIIa: déficit de enzima desramificante hepática y muscular. La mutación afecta el gen de la enzima desramificante del glucógeno de hígado, músculo y corazón: AGL, localizado en el cromosoma 1p21.

tipo IIIb: déficit de enzima desramificante hepática. La mutación afecta el gen de la enzima desramificante del glucógeno del hígado: AGL, localizado en el cromosoma 1p21.

tipo IIIc: déficit de actividad 1,6-glucosidasa.

tipo IIId: déficit de oligo-1,4→1,4-glucano transferasa.

Cursan con hipoglucemia en ayunas con cetosis, hepatomegalia, debilidad muscular en el tipo IIIa.. Presentan además cardiomiopatía debido a la acumulación de dextrina límite en el corazón. El tamaño del hígado tiende a decrecer con la edad y puede presentarse adenomas hepáticos y cirrosis.

Se tratan administrando oligosacáridos, proteínas y fécula. Las frutas y lácteos son útiles ya que el metabolismo de la lactosa y fructosa están intactos. al igual que la gluconeogénesis.

Glucogenosis tipo IV, enfermedad de Andersen o amilopectinosis: enfermedad caracterizada por disminución de la actividad de la enzima ramificante.

Glucogenosis tipo V o enfermedad de Mac Ardle: enfermedad caracteriza por déficit de la enzima fosforilasa muscular. La enzima fosforilasa hepática no presenta alteración.

Glucogenosis tipo VI, deficiencia de glucógeno fosforilasa o enfermedad de Hers: es una enfermedad autosómica recesiva poco común, indistinguible clínicamente de la glucogenosis tipo IX. Se caracteriza por hepatomegalia, abdomen protuberante, hipoglucemia durante el ayuno o el ejercicio prolongado. La mutación afecta el gen de la enzima glucógeno fosforilasa de hígado: PYGL, localizado en el cromosoma 14q21-22.

Glucogenosis tipo VII o enfermedad de Tarui.: enfermedad caracterizada por déficit de la enzima fosfofructokinasa muscular y eritrocitaria.

Glucogenosis tipo VIII: enfermedad caracterizada por déficit de la enzima fosforilasa kinasa hepática.

Glucogenosis tipo IX o deficiencia de fosforilasa kinasa: es una enfermedad que se hereda de diferentes maneras dependiendo sobre qué subunidad de la enzima se halla el déficit. La enzima fosforilasa kinasa tiene 4 subunidades: α, β, γ y δ. Mutaciones en cualquiera de los genes que la originan pueden producir la enfermedad. La mutación en el gen de la cadena alfa de la enzima hepática está ligada al cromosoma X. La mutación afecta el gen de la enzima fosforilasa kinasa de hígado, eritrocitos y leucocitos: PHKA2, localizado en el cromosoma Xp22.2-p22. La enzima está presente en músculo. En algunos casos puede estar disminuida en hígado pero aumentada en eritrocitos y leucocitos. Las otras mutaciones son autosómicas recesivas. Existen mutaciones del gen de la cadena beta: PHKB del cromosoma 16q12-q23 que afecta hígado, músculo, eritrocitos y leucocitos y del gen de la cadena gama PHKG2 del hígado del cromosoma 16p11-p12. Como en los otros casos, cursan con hipoglucemia y el tratamiento consiste en administrar comidas seguidas con contenido glucídico.

Glucogenosis tipo X: enfermedad caracterizada por déficit de la enzima proteín kinasa A hepática.

La Figura 18.19 muestra las principales glucogenosis y la enzima sobre la que recae cada una de las patologías.

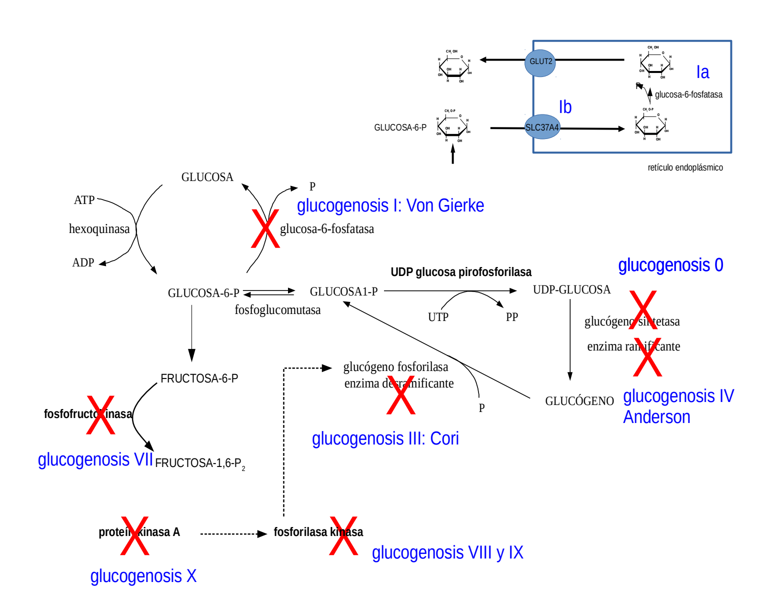


Figura 18.19. Principales glucogenosis. La cruz indica la enzima sobre la que recae el déficit genético. En la parte superior se amplia el mecanismo de transformación de glucosa-6-fosfato en glucosa y las proteínas involucradas en las dos variantes de la glucogenosis de Von Gierke

18.3.8 Vía de las pentosas

Esta ruta tiene importancia porque provee a la célula de dos compuestos de suma importancia:

1- NADPH necesario para la síntesis de colesterol, hormonas esteroideas y ácidos grasos y además es utilizado en el mantenimiento de la hemoglobina en su forma reducida con Fe++, que tiene capacidad de transporte de oxígeno. Por otra parte el NADPH es necesario en el funcionamiento de sistemas antioxidantes para el mantenimiento de los niveles de glutatión reducido. De esta manera la vía contribuye a impedir el estrés oxidativo, Figura 18.20.

2- Ribosa-5-fosfato necesaria para la síntesis de nucleótidos de bases púricas y pirimídicas y por ende para la duplicación y transcripción del ADN.

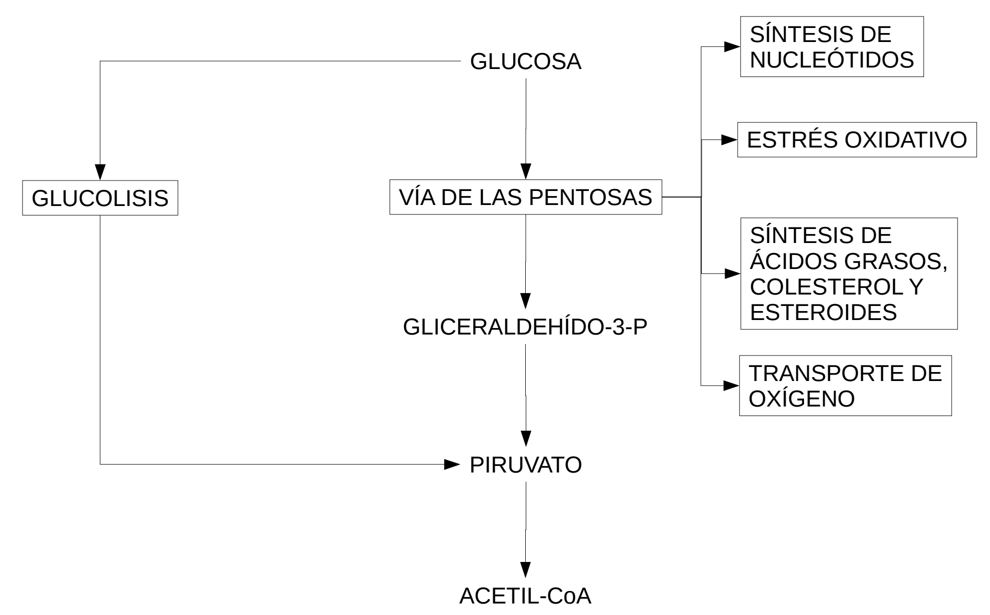


Figura 18.20. Relación de la vía de las pentosas con otros procesos metabólicos y celulares.



Esta ruta metabólica ocurre en el citosol de las células y comienza utilizando como sustrato a la glucosa-6-P, la cual es oxidada a 6-fosfogluconolactona por la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, produciendo NADPH. Luego por acción de la enzima 6-fosfogluconolatonasa, se genera 6-fosfogluconato el cual se oxida nuevamente produciendo NADPH y CO_2. Esta reacción es catalizada por la enzima 6-fosfogluconato deshidrogenasa que produce ribulosa-5-fosfato. Luego la ruta consiste en una serie de reacciones que terminan originando intermediarios de la glucólisis, en la que participan reacciones del tipo de las isomerasas, epimerasas, transcetolasas y transaldolasas.

La enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa es la enzima que controla la velocidad del proceso y su déficit produce una patología conocida como deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, Figura 18.21. Al existir deficiencia de esta enzima la célula tiene bajos niveles de NADPH existiendo dificultades para contrarrestar el estrés oxidativo de las células y en los glóbulos rojos la incapacidad de mantener la hemoglobina en estado ferroso, con capacidad de transporte de oxígeno. Características asociadas a esta deficiencia en los glóbulos rojos son la anemia, fatiga e ictericia.

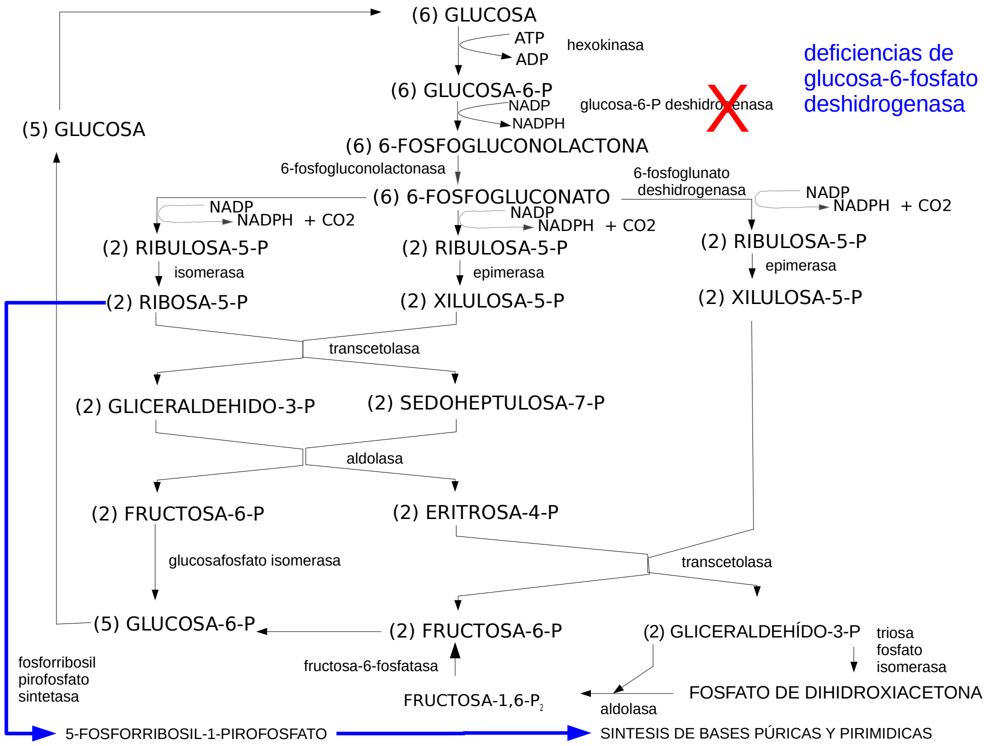


Figura 18.21. Enzimas y sustratos de la vía de las pentosas, la patología asociada a déficit enzimático más común y su relación con la síntesis de bases púricas y pirimídicas. Los números entre paréntesis delante de cada sustrato indican el número de moléculas necesarias para que se pueda hacer una interpretación estequiométrica de la vía.

18.3.9 Ciclo de Krebs

El ciclo de Krebs, también conocido como ciclo del citrato o ciclo de los ácidos tricarboxílicos es una ruta metabólica común al metabolismo de glúcidos, lípidos y aminoácidos. Esta ruta metabólica se ubica en la matriz mitocondrial y su función es extraer electrones, produciendo la oxidación completa de los sustratos. En este último proceso los carbonos de los sustratos se transforman en dióxido de carbono. Un detalle de los principales metabolitos, sus alimentadores y productos se pueden observar en la Figura 18.22.

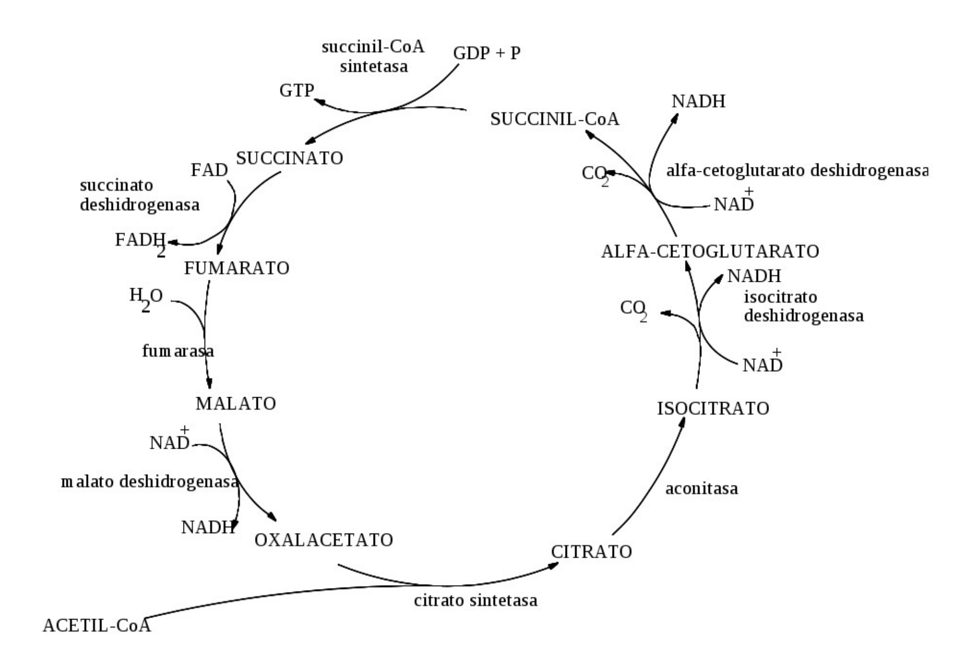


Figura 18.22. Sustratos y enzimas del ciclo de Krebs.

El alimentador de la vía es el acetil CoA y los productos son: dióxido de carbono, NADH, FADH y GTP. También podríamos considerar alimentadores al NAD, FAD, GDP, fosfato y Coenzima A, porque son necesarios en algunas de las reacciones. Simplificando su ubicación y funcionamiento, podemos decir que el ciclo de Krebs es una vía que utiliza acetil CoA proveniente de la descarboxilación oxidativa del piruvato, de la beta oxidación y del catabolismo de las cadenas carbonadas de algunos aminoácidos y genera moléculas de NADH y FADH que serán utilizadas en la cadena respiratoria para la formación de energía y posterior utilización en la fosforilación oxidativa.

La Figura 18.23 detalla las estructuras químicas y las enzimas del ciclo con sus coenzimas, alimentadores y productos. Como se puede observar en las estructuras los primeros dos sustratos con ácidos tricarboxílicos y luego los siguientes son ácidos dicarboxílicos. Por otra parte el ciclo comienza con la unión de oxalacetato, una molécula de dos carbonos con un acetilo portado por la Coenzima A. El citrato formado tiene 6 carbonos al igual que el isocitrato, luego el alfacetoglutarato tiene 5 carbonos, como consecuencia de la pérdida del primer dióxido de carbono y del succinil CoA en adelante las moléculas tienen 4 carbonos. Cabe aclarar que moléculas como el acetil CoA y el succinil CoA en realidad tienen más carbonos que los mencionados, por la presencia de átomos de carbono dentro de la estructura de la Coenzima A, pero cuando hacemos mención al número de carbonos de la molécula no tenemos en cuenta los átomos de la coenzima.

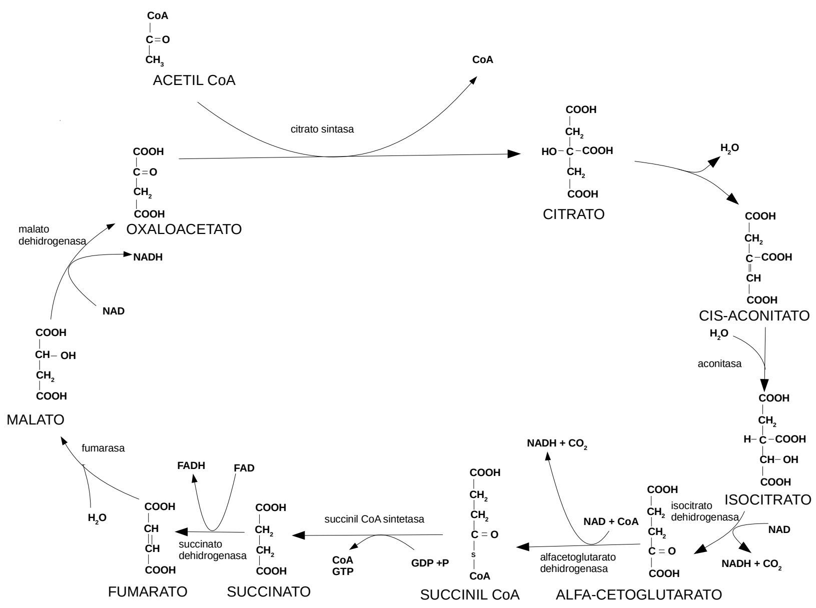


Figura 18.23. Ciclo de Krebs, detalles de enzimas y estructuras.

A continuación se realizará un análisis de las reacciones de la vía metabólica y para el razonamiento del nombre de las enzimas se sugiere consultar en el capítulo de enzima.

La vía comienza con la unión de un acetil-CoA con una molécula de oxalacetato. En esta reacción se utiliza la energía de la unión tioéster del acetil-CoA y la reacción es catalizada por la enzima citrato sintetasa. Como producto de esta reacción se forma citrato, que es un ácido tricarboxílico. Por esta razón a esta ruta también se la denomina ciclo del ácido cítrico o de los ácidos tricarboxílicos.

El citrato formado en el paso anterior se isomeriza a isocitrato, cambiando de posición un grupo oxhidrilo, reacción que es catalizada por la enzima aconitasa. Esta reacción se produce con la existencia de un intermediario que es el cis-aconitato.

A continuación el isocitrato es oxidado a α-cetoglutarato por la enzima isocitrato deshidrogenasa, que produce una molécula de NADH y CO_2. Por supuesto esta reacción utiliza NAD, razón por la cual en ausencia de oxígeno, cuando el NADH no puede ser regenerado a NAD en la cadena respiratorio, esta reacción se verá frenada. Esta es una enzima clave en el control del funcionamiento de esta vía metabólica. Dado que el ciclo de Krebs es una vía productora de energía, ésta se activará cuando haya un déficit energético en la célula. La existencia de un déficit energético se manifestará por dos modificaciones importantes y fácilmente entendibles. Existirá en esta circunstancia una disminución de ATP y un aumento del ADP. Este aumento de ADP es quien activa a la enzima isocitrato deshidrogenasa, determinando que el ciclo funcione a mayor velocidad y genere así mayor cantidad de moléculas de NADH y FADH, necesarias para la formación de ATP. Volveremos inmediatamente sobre este tema. En el paso siguiente el α-cetoglutarato es oxidado a succinil-CoA, generando NADH y dióxido de carbono. La reacción mencionada es catalizada por el complejo enzimático alfacetoglutarato deshidrogenasa. Este complejo está formado por tres enzimas: α-cetoglutarato descarboxilasa, dihidrolipoil transacetilasa y dihidrolipoil deshidrogenasa. Además participan cinco coenzimas: NADH, FAD,

ácido lipoico, pirofosfato de tiamina y coenzima A. Este complejo enzimático es similar al complejo de la enzima piruvato deshidrogenasa descripto en el tema descarboxilación oxidativa del piruvato. Como en caso anterior, esta reacción además de depender de sus alimentadores, dependerá del aporte adecuado de vitaminas B1 (tiamina), B2 (riboflavina), B3 (nicotinamida) y B5 (ácido pantoténico). El succinil-CoA formado en la reacción anterior es transformado luego en succinato, en la reacción catalizada por la enzima succinil-CoA sintetasa. En esta reacción se utiliza la energía del enlace tioéster del succinil-CoA para formar una molécula de GTP a partir de GDP y P. Esta reacción constituye una fosforilación a nivel de sustrato.

El succinato formado es oxidado por una deshidrogenasa FAD dependiente, la enzima succinato deshidrogenasa que genera como producto fumarato, un ácido dicarboxílico insaturado. El fumarato formado luego se hidrata generando como producto malato, en una reacción catalizada por la enzima fumarato hidratasa, también conocida por el nombre corto: fumarasa.

La última enzima de la ruta metabólica, la malato deshidrogenasa, transforma el malato en oxalacetato, es decir regenera el compuesto para la unión a una nueva molécula de acetil CoA. La enzima malato deshidrogenasa es una deshidrogenasa NAD dependiente, que genera como producto NADH además de oxalacetato.

Energética del Ciclo de Krebs

Consideramos que por cada molécula de Acetil CoA que ingresa a las reacciones del ciclo de Krebs, se producirán todas las reacciones mencionadas generándose finalmente otra molécula de oxalacetato, que repetirá las reacciones de la vía. Consideramos al proceso desde el ingreso del acetil CoA hasta la regeneración del oxalacetato para volver a comenzar, un ciclo. En cada ciclo de la ruta metabólica, se forman 3 moléculas de NADH, 1 de $FADH_2$ y un GTP, además de otros productos como el dióxido de carbono, coenzima A y agua, que no deben ser tenidos en cuenta a la hora de analizar el rendimiento energético. Cada NADH genera 3 ATP al oxidarse en la cadena respiratoria y el $FADH_2$ genera 2 ATP. Por lo tanto por cada molécula de acetil CoA que es oxidada hasta CO_2 en esta ruta, se generan 12 moléculas de ATP, 11 por fosforilación oxidativa y 1 por fosforilación a nivel de sustrato, en la formación del GTP.

Si analizamos el rendimiento de la metabolización de una molécula de glucosa hasta dióxido de carbono y agua, estaremos considerando en conjunto la vía glucolítica, la descarboxilación oxidativa, el ciclo de Krebs, la cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa. En todos estos procesos se producen gastos y ganancias de ATP. Inicialmente, en la glucólisis, se gastan 2 moléculas de ATP, en las reacciones catalizadas por la enzimas hexoquinasa y fosfofructoquinasa. Luego por acción de la aldolasa, se forman dos triosas: el fosfato de dihidroxiacetona y el gliceraldehído-3-fosfato. El primero es transformado en gliceraldehído-3-fosfato, por lo tanto a partir de una molécula de glucosa tendremos dos moléculas de gliceraldehído-3-fosfato que continuarán el proceso catabólico. Por esta razón de acá en adelante se contarán el número de sustrato necesarios y productos formados como doble. Por acción de la enzima gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa se forman 2 NADH, que formarám 6 moléculas de ATP en el proceso de cadena respiratoria y fosforilación oxidativa. Luego se forman 2 ATP por la enzima P-gliceratoquinasa y finalmente al formarse piruvato se forman otras 2 moléculas de ATP. Las dos moléculas de piruvato, ingresarán a la mitocondria y formarán 2 moléculas de acetil-CoA, en este paso se producen 2 NADH (6 ATP). Finalmente cada acetil-CoA formará 12 ATP en el ciclo de Krebs, por las razones explicadas en párrafos anteriores. Sumando todos los ATP y restando los dos utilizados al comienzo, se obtiene un balance total de 38 moles de ATP por mol de glucosa en condiciones aeróbicas. Como se puede observar en la Figura 18.24, la mayoría de las moléculas de

NADH se generan por descarboxilación oxidativa y ciclo de Krebs en mitocondria, dirigiéndose así directamente a cadena respiratoria. Sin embargo, existen moléculas de NADH que se generan en la vía glucolítica en citosol. Estas moléculas de NADH deben ingresar a la mitocondria, para ello utilizan sistemas conocidos como lanzaderas, que son procesos metabólicos de los cuales existen dos posibilidades: lanzadera del malato y lanzadera del glicerofosfato. La primera ingresa el NADH a la matriz mitocondrial como tal, mientras que la segunda lo hace en forma de FADH. Por esta razón, si en el balance energético se utiliza la lanzadera del glicerofosfato, el NADH citosólico debe considerarse como una molécula de FADH y en esta circunstancia, el rendimiento sería 36 moléculas de ATP por mol de glucosa.
Básicamente en un balance energético para conocer la cantidad de ATP formado es vital conocer en detalle las vías metabólicas involucradas, siendo la parte más importante el conocimiento de las moléculas de NADH, FADH y ATP formado.

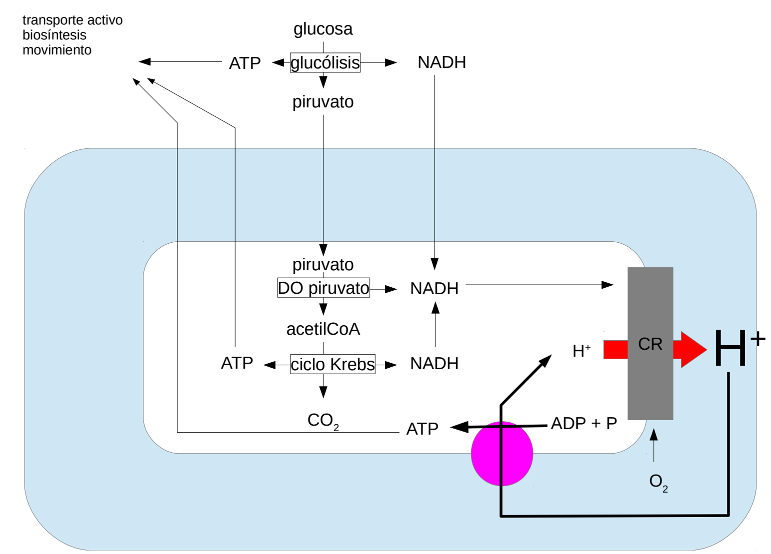


Figura 18.24. Integración subcelular de las vías glucolíticas, descarboxilación oxidativa del piruvato (DO piruvato) y ciclo de Krebs, con cadena respiratoria (CR) y la fosforilación oxidativa.

Control del funcionamiento del ciclo de Krebs

Como hemos anticipado, el ciclo de Krebs es una ruta central en la producción de energía y es razonable su activación ante un déficit de ATP, ya sea porque se utiliza mucho como puede ocurrir en el aumento de la actividad muscular estriada, producto de una actividad física o bien por disminución en su producción.

En la Figura 18.25, se esquematiza la regulación del ciclo de Krebs por los niveles de ADP mitocondrial. Si bien no es el único mecanismo, los niveles de ADP son clave en el proceso activación-inhibición del ciclo. Cuando se produce un déficit de ATP, aumenta la concentración de ADP. Este aumento de ADP es entre otros reguladores, un importante activador de la enzima isocitrato deshidrogenasa. Por esta razón al aumentar el ADP, el ciclo se activará, consumiendo más acetil CoA, formando más moléculas de NADH y FADH, que producirán más ATP por funcionamiento de la cadena respiratoria y fosforilación oxidativa. Por supuesto esto podrá

ocurrir si hay disponibilidad de oxígeno. Como consecuencia de estos procesos regulatorios, la concentración de ADP disminuirá y la activación no se mantendrá indefinidamente.

Contrariamente si el gasto de ATP por los procesos ya ampliamente conocidos es bajo, se acumulará ATP y faltará ADP, cesando la activación del ciclo y por ende disminuirá la formación de NADH, FADH y GTP, acumulándose acetil CoA que deberá ser utilizado en otras vías, como por ejemplo la formación de ácidos grasos, que se vería favorecida por la alta disponibilidad de ATP mencionada.

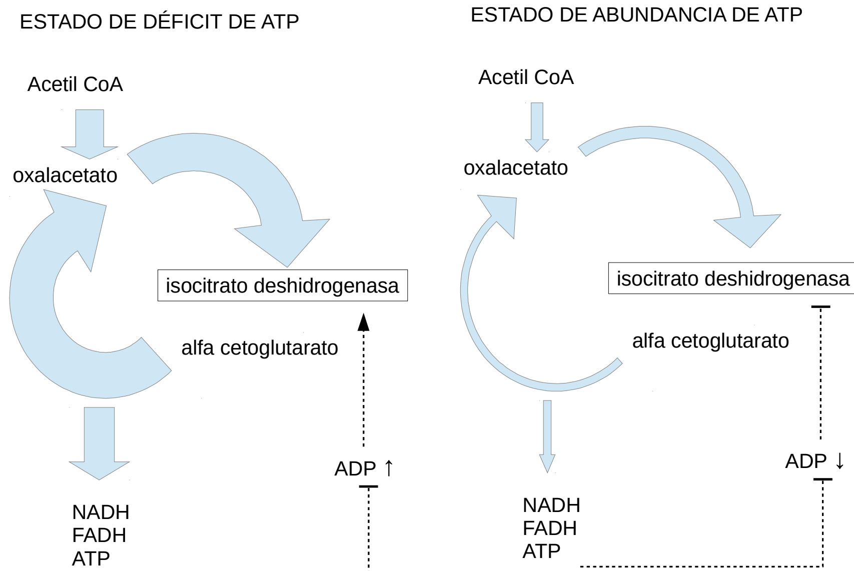


Figura 18.25. Regulación del funcionamiento del ciclo de Krebs. Las flechas celestes gruesas indican procesos aumentados en su funcionamiento, contrariamente las flechas finas indica procesos disminuídos. Las líneas de punto indican procesos regulatorios. Si las mismas terminan en punta de flecha indican estimulación y si terminan en guión indican inhibición.

18.4. Práctica

[281]) Nombre tres enzimas, que pertenezcan a la vía glucolítica y catalicen reacciones en las que participan moléculas de 6 carbonos.
[282]) ..... Cuando se metaboliza glucosa en ausencia de oxígeno se forma lactato porque el lactato es un ácido de 3 carbonos.
[283]) Las enzimas hexoquinasa y enolasa pertenecen a:
a- Glucogenólisis.
b- Glucogenogénesis.
c- Glucólisis.
d- Ciclo de Krebs.
e- Gluconeogénesis.
[284]) Nombre tres enzimas, que pertenezcan a la vía glucolítica y catalicen reacciones en las que participan moléculas de 3 carbonos.
[285]) ..... Cuando se metaboliza glucosa en ausencia de oxígeno se forma acetil-CoA porque el acetil-CoA tiene 2 carbonos menos que el piruvato.
[286]) Las enzimas piruvatocarboxilasa y glucosa-6-fosfatasa pertenecen a:
a- Glucogenolisis.
b- GLucogenogénesis.
c- Glucólisis.
d- Ciclo de Krebs.
e- Gluconeogénesis.
[287]) Nombre tres sustratos de la vía glucolítica que pertenezcan a la fase de esta vía en la cual se incorpora fosfato a las moléculas.
[288]) .... Cuando se metaboliza glucosa en presencia de oxígeno se forma lactato porque el piruvato se oxida a lactato
[289]) Las enzimas fosforilasa y fosfoglucomutasa pertenecen a:
a- Glucogenólisis.
b- Glucogenogénesis.
c- Glucólisis.
d- Ciclo de Krebs.
e- Gluconeogénesis.
[290]) Nombre tres sustratos de la vía glucolítica que pertenezcan a la fase de esta vía en la cual se producen fosforilación a nivel de sustrato.
[291]) .... Cuando se metaboliza glucosa en presencia de oxígeno se forma acetil-CoA porque el acetil-CoA se forma por oxidación del piruvato.
[292]) Las enzimas citrato sintetasa y fumarasa pertenecen a:
a- Glucogenolisis.
b- Glucogenogénesis.
c- Glucólisis.
d- Ciclo de Krebs.
e- Gluconeogénesis.
[293]) ..... La fosforilación de la glucosa en el carbono 6 le confiere carga positiva porque la hexoquinasa cataliza la reacción.
[294]) ..... La fosforilación de la glucosa en el carbono 6 le confiere carga negativa porque la hexoquinasa cataliza la reacción.
[295]) ..... La fosforilación de la glucosa en el carbono 6 le confiere carga negativa porque la fosfofructoquinasa cataliza la reacción.
[296]) ..... La fosforilación de la glucosa en el carbono 6 le confiere carga positiva porque la glucoquinasa cataliza la reacción.
[297]) El metabolismo de la glucosa en presencia de oxígeno termina en:
a- Dióxido de carbono

281. hexoquinasa, glucosa-6-fosfato isomerasa, fosfofructoquinasa

b- Agua
c- a + b.
d- Ninguno

[298]) El metabolismo de la glucosa en presencia de oxígeno termina en:
a- Dióxido de carbono
b- Piruvato
c- Ácido láctico.
d- Todos
e- Ninguno

[299]) El metabolismo de la glucosa en ausencia de oxígeno termina en:
a- Dióxido de carbono
b- Agua
c- Ácido láctico.
d- Todos
e- Ninguno

[300]) El metabolismo de la glucosa en ausencia de oxígeno termina en:
a- Dióxido de carbono
b- Agua
c- Citrato.
d- Todos
e- Ninguno

[301]) El gliceraldehído-3-P se transforma en 1,3-diPglicerato por acción de la enzima ....

[302]) El 1,3-diPglicerato se transforma en 3-P-glicerato por acción de la enzima ....

[303]) La enzima fosfofructoquinasa:
a- Pertenece a la glucogenólisis.
b- Pertenece a la ßoxidación.
c- Cataliza una reacción reversible.
d- Será activada por ATP.
e- Ninguna de las anteriores.

[304]) ..... La enzima gliceraldehído3-P deshidrogenasa requiere NAD^+ como coenzima porque es una

282. B
283. c
284. gliceraldehído-3-P deshidrogenasa, enolasa, piruvato quinasa
285. E
286. e
287. glucosa, glucosa-6-P, fructosa-6-P
288. E
289. a
290. gliceraldehído-3-P, fosfoenolpiruvato, piruvato
291. A
292. d
293. D
294. B
295. C
296. D
297. c
298. a
299. c
300. e
301. Gliceraldehído-3-P-deshidrogenasa
302. fosfoglicerato quinasa
303. e
304. C

descarboxilasa.
305) El .... es una sustancia que puede transformarse en acetoacetil-CoA y citrato.
306) ..... La enzima 3-P-glicerato quinasa requiere NAD^+ como coenzima porque es una deshidrogenasa.
307) El .... es una sustancia que puede transformarse en lactato y acetil- CoA.
308) El .... es una sustancia que puede transformarse en oxalacetato y acetil CoA.
309) Completar con la o las palabras faltantes. La gluconeogénesis es una ruta metabólica en la que se forma .... La ruta comienza a partir del .... La enzima que cataliza el paso de .... a .... se denomina lactato deshidrogenasa. La coenzima que utiliza esta enzima depende del aporte de vitamina del complejo B llamada .... Si se produce un déficit en la actividad de la enzima fructosa-1,6-difosfato fosfatasa se producirá acumulación de .... y disminución de .... Un aumento de actividad de la 3-Pglicerato quinasa producirá aumento de .... y disminución de ....
310) Completar con la o las palabras faltantes: La glucólisis es una vía metabólica en la cual se metaboliza la .... Cuando el aporte de oxígeno es suficiente el producto final es ....; en este último caso el acetil-CoA producido se metaboliza en el Ciclo de Krebs, produciendo .... y .... Estas dos sustancias entregan los electrones a la .... Si se produce una inhibición de la enzima .... se producirá un aumento de 1,3-difosfoglicerato y una disminución de 3-fosfoglicerato. Mientras que si la enzima glucosa quinasa esta activada se producirá una disminución de la concentración de .... y un aumento de .... La insulina actúa sobre la glucólisis, en presencia de la hormona la glucólisis está ....
311) Completar sobre las líneas de puntos con la o las palabras faltantes: La glucogenolisis es una vía metabólica en la que se degrada .... El glucógeno es un polisacárido que posee uniones glucosídicas .... y .... Es particularmente abundante en .... y constituye una forma de reserva energética. La enzima fosforilasa transforma el glucógeno en .... y la enzima .... transforma la glucosa-1-P en glucosa-6-P. Si esta enzima se encuentra activada la concentración de glucosa1-P estará ....

La glucogenogénesis es la vía de síntesis de glucógeno. Si se encuentra inhibida la enzima glucoquinasa la concentración de .... se encontrará aumentada y la de .... disminuida.
312) Completar sobre las líneas de puntos con las siguientes palabras: fructosa-6-fosfato, anaeróbica, glucogenosintetasa , glucosaquinasa, piruvatoquinasa, fosforilasa , acetil-CoA, sustrato, glucogenogénesis. Cuando la glucosa se metaboliza en forma .... el producto final es lactato, mientras que cuando se metaboliza en forma aeróbica el producto es .... La primer reacción de la glucólisis es catalizada por la enzima .... En la vía glucolítica existen dos fosforilaciones a nivel de ...., una catalizada por la fosfogliceratoquinasa y otra catalizada por la .... Cuando se forma glucosa a partir de lactato participan tres enzimas que no participan en la glucólisis: piruvatocarboxilasa, fructosa-1,6-difosfatofosfatasa y glucosa-6-fosfato fosfatasa que catalizan el paso de piruvato a oxalacetato, fructosa-1,6-difosfato a .... y glucosa-6-fosfato a glucosa, respectivamente.

La .... es la formación de glucógeno a partir de glucosa, en esta vía se requiere UTP y la participación de la enzima .... que forma los enlaces α1-4 y ramificante que forma los enlaces a1-6. Durante la glucogenolisis participa la .... que degrada los enlaces α1-4 y
la enzima desramificante que hidroliza los enlaces α1-6.
313) Completar sobre las líneas de puntos con las siguientes palabras: fosfogliceratoquinasa, glucosa-6-fosfato fosfatasa, glucogenogénesis, glucólisis, acetil-CoA, ramificante, anabólicas.
Las siguientes vías metabólicas: ...., glucogenólisis, glucogenogénesis y gluconeogénesis son

---

305. acetil-CoA
306. E
307. Piruvato
308. Piruvato
309. glucosa, lactato, lactato, piruvato, ácido nicotínico, fructosa-1,6-difosfato, fructosa-6-P, 1,3-diPglicerato, 3-P-glicerato.
310. glucosa, acetil-CoA, NADH, FADH2, cadena respiratoria, fosfoglicerato quinasa, glucosa, glucosa-6-P, activada
311. glucógeno, a1-4, a1-6, hígado o músculo, glucosa-1-P, fosfoglucomutasa, disminuida, glucosa, glucosa-6-P
312. anaeróbica, acetil-CoA, glucoquinasa, sustrato, piruvatoquinasa, fructosa-6-P, glucogenogénesis, glucogenosintetasa, fosforilasa
313. glucólisis, anabólicas, acetil-CoA, fosfogliceratoquinasa, glucosa-6-fosfato fosfatasa, glucogenogénesis, ramificante.

reacciones relacionadas al metabolismo de los glúcidos. Las dos primeras son rutas catabólicas mientras que las dos últimas son ....

Cuando la glucólisis se realiza en forma anaeróbica el producto final de la vía metabólica es lactato, mientras que cuando se metaboliza la glucosa en forma aeróbica el producto es .... La primer reacción de la glucólisis es catalizada por la enzima glucoquinasa que requiere el aporte de ATP. En la vía glucolítica existen dos fosforilaciones a nivel de sustrato, una catalizada por la .... y otra catalizada por la piruvato quinasa. Cuando se forma glucosa a partir de lactato participan tres enzimas que no participan en la glucólisis: piruvatocarboxilasa, fructosa-1,6-difosfatofosfatasa y .... que catalizan el paso de piruvato a oxalacetato, fructosa-1,6-difosfato a fructosa-6-fosfato y glucosa-6-fosfato a glucosa, respectivamente.La formación de glucógeno a partir de glucosa se denomina .... , en esta vía se requiere UTP y la participación de la enzima glucogenosintetasa que forma los enlaces α1-4 y .... que forma los enlaces α1-6. Durante la glucogenolisis participa la fosforilasa que hidroliza los enlaces α1-4 y la enzima desramificante que degrada los enlaces α1-6.

19. METABOLISMO DE LÍPIDOS

Los lípidos son parte importante de nuestra dieta. Los triacilgliceroles constituyen los aceites y las grasas más comunes en nuestra dieta, como el aceite de oliva y girasol o la grasa que acompaña a la carne, la margarina y la manteca. Si bien los lípidos en gran cantidad pueden ser sintetizados en nuestro organismo, una parte importante de las calorías que recibimos diariamente con los alimentos están representadas por los lípidos. A continuación haremos una breve reseña a la digestión de los principales lípidos de la dieta.

Como mencionamos en los alimentos tenemos lípidos que son visibles a simple vista como la manteca, margarina, aceites vegetales de oliva, girasol o maíz, entre otros, la grasa de la carne y de los embutidos. Pero también existen lípidos como los que se hallan disueltos en la leche y los que se hallan formando parte de membranas en los diferentes tipos de células que componen los alimentos. Los más abundantes en grasas y aceites son triacilgliceroles que al ingresar al aparato digestivo no sufren degradación en boca y estómago en forma apreciable, aunque se ha descripto una enzima gástrica que podría degradarlos. Sin embargo a nivel intestinal se produce su degradación, reacción que es catalizada principalmente por la enzima lipasa de origen pancreático, que hidroliza los enlaces éster entre los ácidos grasos y los oxhidrilos de las posiciones 1 y 3 del glicerol, generando di y 2-mono acilglicerol. El enlace éster de la posición 2 del triacilglicerol debe ser primero trasladado a las posiciones 1 por una isomerasa para luego ser hidrolizado por la acción de la lipasa. Como producto final de la hidrólisis se obtiene glicerol y ácidos grasos que son absorbidos e nivel de la mucosa intestinal (Figura 19.1).

En el proceso de hidrólisis participan los ácidos biliares de origen hepático, que son aportados a la luz del intestino con la bilis. Estos compuesto esteroideos anfipáticos participan en el proceso de digestión favoreciendo la emulsión de los triglicéridos, de esta manera la acción de la lipasa es más eficiente.



Los ácidos grasos y el glicerol en la célula de la mucosa intestinal resintetizan triglicéridos, que son transportados en sangre por los quilomicrones (estructura que pertenecen a la familia de las lipoproteínas) al tejido adiposo donde son acumulados como sustancias de reserva.

La digestión, absorción y metabolismo de los lípidos no puede ser analizado independientemente de los mismos procesos de los glúcidos de la dieta. Luego del proceso de digestión de los diferentes glúcidos de los alimentos en tracto digestivo, estos son absorbidos, pasan a sangre y por vena porta llegan al hígado donde se acumulan como glucógeno o son transformados en acetil-CoA. A partir de este último compuesto se puede producir energía o bien se pueden sintetizar ácidos grasos, con los cuales se forman triglicéridos. Estos triacilgliceroles los llamamos endógenos, ya que son sintetizados por el organismo, para diferenciarlo de los triacilgliceroles transportados por los quilomicrones, que son provenientes del intestino, a los que llamamos triacilgliceroles exógenos. Estos triglicéridos, sintetizados en hígado son transportados a tejido adiposo a través de las lipoproteínas de muy baja densidad o VLDL, donde son almacenados junto con los triacilgliceroles exógenos. Los triglicéridos depositados en tejido adiposo serán hidrolizados especialmente en etapas de ayuno, generando ácidos grasos cuando las necesidades energéticas lo requieran. Estos



ácidos grasos serán transportados en sangre por la albúmina hasta los tejidos donde son oxidados hasta dióxido de carbono, proporcionando energía.

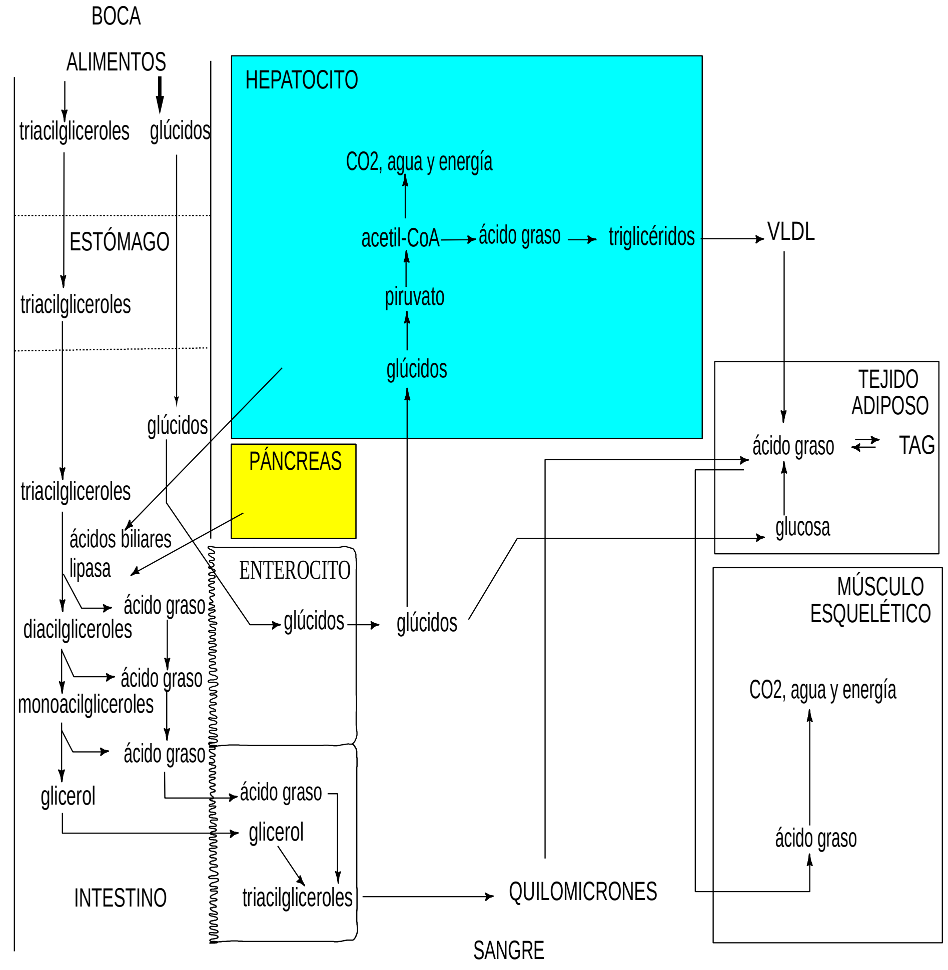


Figura 19.1. Integración de los procesos de digestión, absorción y metabolismo de glúcidos y lípidos

Agregando algunos detalles al proceso de absorción, los ácidos grasos formados en intestino por acción de la enzima lipasa pancreática, son absorbidos en el enterocito por un transportador conocido como FATP4 o proteína de transporte 4 de ácidos grasos. Esta proteína tiene además actividad de Acil-CoA ligasa. Por otra parte el glicerol se absorbe utilizando un tipo de canales conocidos como acuaporinas (Aq), que son canales de transporte de agua y también transportan otras moléculas neutras pequeñas como el glicerol, Figura 19.2.

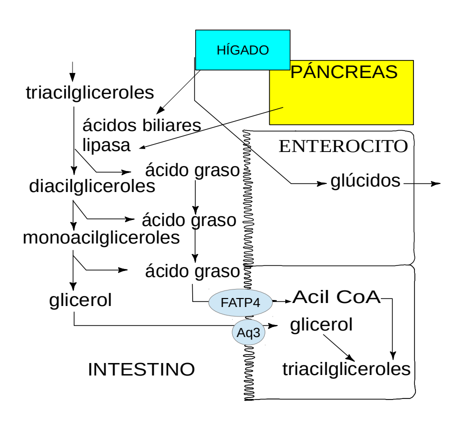


Figura 19.2. Detalle de proteínas involucradas en la absorción de ácidos grasos y glicerol.

El metabolismo de los lípidos como todo metabolismo depende de que estemos en presencia de estado de ayuno o postprandial. En etapa postprandial obviamente existe digestión de lípidos y absorción, simultáneamente con los glúcidos. Absorbidos los triacilgliceroles y los monosacáridos, los triacilgliceroles son transportados al tejido adiposo y los glúcidos al hígado y tejido adiposo donde son utilizados en parte para formar ácidos grasos y triacilglicéridos que son transportados luego por sangre al tejido adiposo para ser almacenados. En la Figura 19.3 se muestran en color azul las vías activas predominantemente en una etapa postprancial.

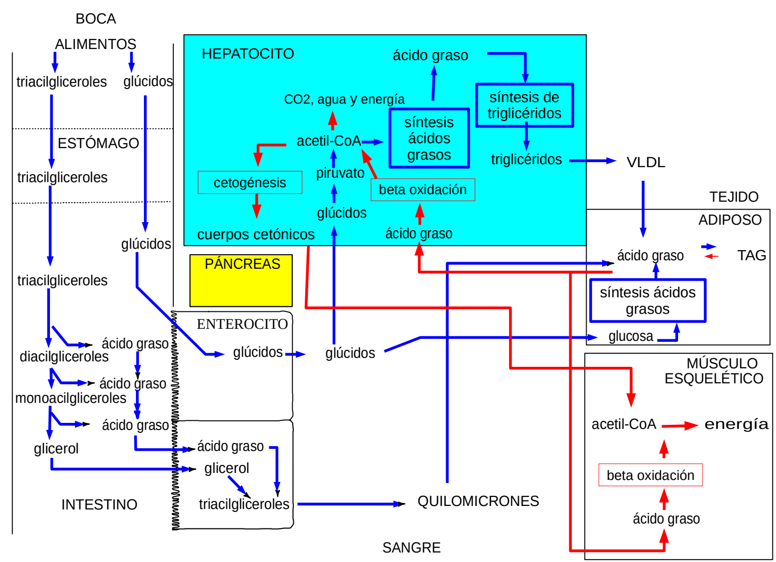


Figura 19.3. Digestión y metabolismo de lípidos. En azul las vías que ocurren predominantemente durante la etapa postprandial y en rojo durante la etapa de ayuno.

Al alejarse del momento de la ingesta de alimentos, las vías mencionadas decrecen en su funcionamiento, aumentando las que se hallan en color rojo. Por la acción de hormonas que prevalecen en el ayuno se activa la degradación de triacilgliceroles (TAG) para dar ácidos grasos. Éstos se dirigen especialmente al músculo donde son utilizados como fuente de energía a través de la beta oxidación, ciclo de Krebs y cadena respiratoria. En el hígado también son utilizados, pero en ayuno de varias horas solo se puede hacer betaoxidación y el acetil CoA formado se transforma en cuerpos cetónicos por la cetogénesis. Estos cuerpos cetónicos pueden ser utilizados por el tejido muscular, previamente transformándose en acetil-CoA.

En la Figura 19.4 se muestra en más detalle los mecanismos involucrados en el metabolismo de triacilgliceroles durante el estado de ayuno. En este estado las hormonas glucagón y adrenalina fundamentalmente estimulan la actividad de la lipasa sensible a hormonas del adipocito que forma ácidos grasos y glicerol. Los ácidos grasos salen a sangre siendo transportados por la albúmina y son captados por tejido muscular donde por la beta oxidación dan acetil-CoA que es luego metabolizado en el ciclo de Krebs hasta CO_2. La beta oxidación y ciclo de Krebs forman NADH y $FADH_2$ que son utilizados por cadena respiratoria para producir energía que es aprovechada por la fosforilación oxidativa para formar ATP

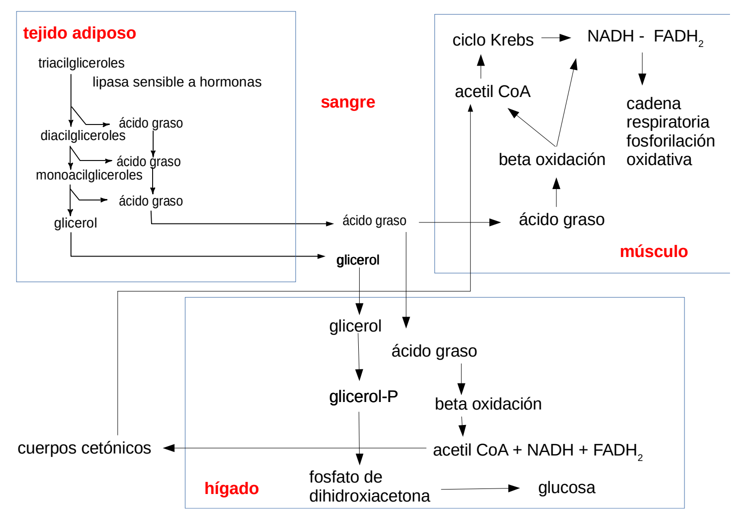


Figura 19.4. Metabolismo de triacilgliceroles y ácidos grasos en estado de ayuno

La hidrólisis de los triacilgliceroles genera además glicerol que es enviado a la sangre, ya que el adipocito carece de la enzima glicerolkinasa necesaria para comenzar su metabolismo. En hígado si existe esta enzima que lo transforma en glicerol-P y por el estado metabólico será utilizado en la gluconeogénesis para formar glucosa. En esta situación, como estudiamos en metabolismo de glúcidos, se forma glucosa a partir de diversos intermediarios, entre ellos el oxalacetato, por esta razón el acetil-CoA producido por beta oxidación no puede llegar al ciclo de Krebs, por hallarse inhibido al carecer del sustrato iniciador. Entonces estos acetil-CoA en exceso se derivan hacia la formación de cuerpos cetónicos, los que son volcados a sangre y utilizados por músculo sin inconveniente, por ser un tejido sin actividad glucogénica.

19.1.1 Degradación de ácidos grasos

La degradación de los ácidos grasos se produce en numerosos tejidos, siendo el músculo un gran consumidor. Los ácidos grasos se almacenan como triacilgliceroles en los adipocitos y por ende los mismos deben ser hidrolizados para poder transportar los ácidos grasos hasta los tejidos que los utilizarán como fuente energética. Los triacilgliceroles se degradan por acción de la lipasa sensible a hormonas, enzima intracelular que se halla en el adipocito, la que los transforma en ácidos grasos y glicerol. Los ácidos grasos mayormente serán exportados a la sangre, transportados por proteínas como la albúmina y luego de ingresar a las células serán activados por la enzima tiokinasa a acil-CoA y metabolizados en la β-oxidación. Por su parte el glicerol, si bien puede ser utilizado para la síntesis de triacilgliceroles al ser transformado en glicerol fosfato, este no será su destino cuando se produzca lipólisis, ya que en esta situación de ayuno se halla inhibida la síntesis de triglicéridos y activada la gluconeogénesis hepática. Por esta razón el glicerol generado en la lipólisis mayormente será utilizado para formar glucosa.

En la Figura 19.5 se muestra esquemáticamente la degradación de un ácido graso. Una vez que el ácido graso ingresó a la célula donde será metabolizado, es activado formándose el compuesto acil CoA.

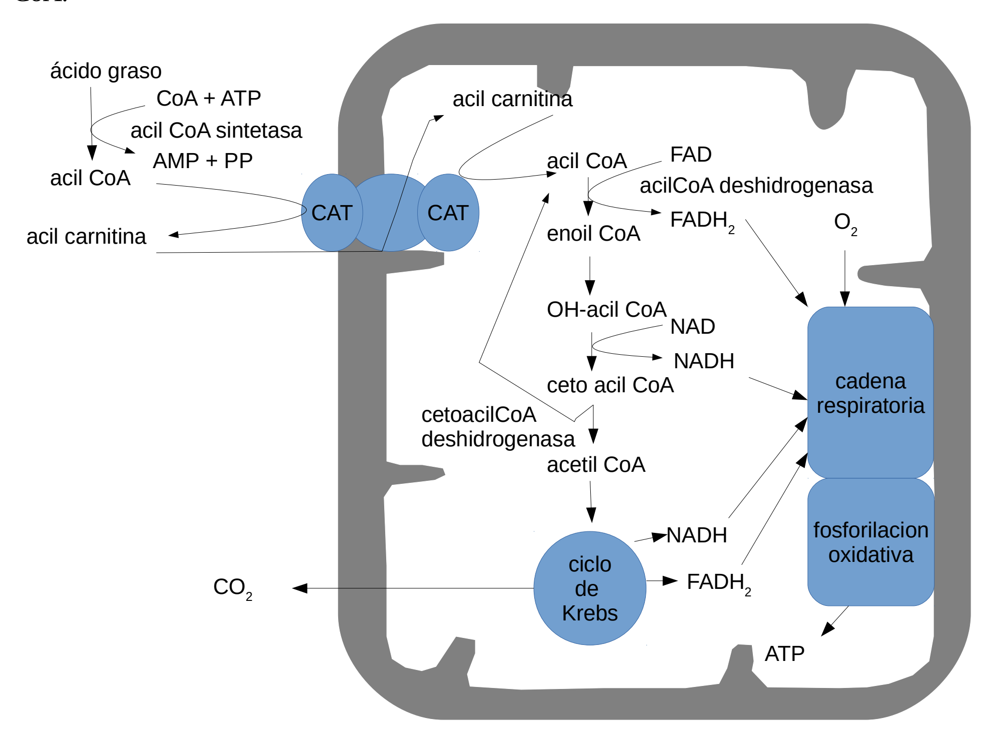


Figura 19.5. Activación y degradación de ácidos grasos y su integración con ciclo de Krebs, cadena respiratoria y fosforilación oxidativa.

Esta reacción es catalizada por la enzima acil CoA sintetasa que utiliza como sustrato al ácido graso, coenzima A y ATP. El ATP consumido es hidrolizado hasta AMP y pirofosfato (PP), el que luego es hidrolizado a dos moléculas de ácido fosfórico. Por esta razón la activación utiliza dos

enlaces macroérgicos. Toda molécula unida a coenzima A no puede ingresar a la mitocondria si no es por algún mecanismo específico. En este caso el acil CoA es transformado en acil carnitina por la enzima carnitin acil transferasa (CAT) ubicada del lado externo de la membrana mitocondrial. El acil carnitina formado es traslocado al interior de la mitocondria por un transportador de carnitina conocida carnitina/acil carnitina traslocasa. En el interior de la mitocondria el acil carnitina es transformado nuevamente en acil CoA por la enzima carnitin acil transferasa intramitocondrial. Las enzimas carnitin acil transferasa y la traslocasa forman parte de la lanzadera de la L-carnitina.

Brevemente describiremos el metabolismo del acil CoA en el interior de la mitocondria. Este proceso conocido como beta oxidación, es un conjunto de cuatro reacciones que producen a partir de un ácido graso: una molécula de acetil CoA, una de $FADH_2$, una de NADH y una de un acil CoA pero con dos carbonos menos que el acil CoA que ingreso. Los $FADH_2$ y NADH son utilizados en presencia de oxígeno en la cadena respiratoria que generará energía para que la fosforilación oxidativa genere ATP. Por su parte el acetil CoA formado ingresará al ciclo de Krebs generando dióxido de carbono y coenzimas reducidas que seguirán el mismo destino que las formadas en la beta oxidación.

En más detalle, la beta oxidación consiste en cuatro pasos cuyos cambios químicos ocurren sobre el carbono beta del ácido graso, Figura 19.6.

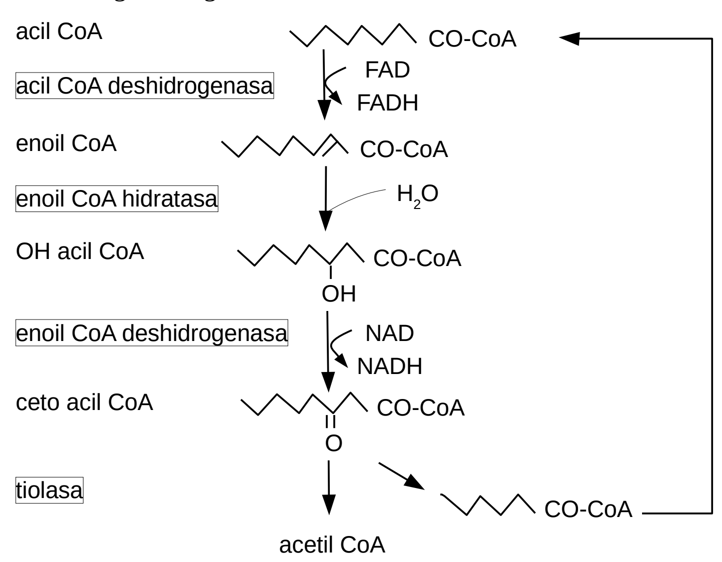


Figura 19.6. detalles de la beta oxidación. A la izquierda el nombre de los sustratos y en recuadro el nombre de la enzima correspondiente a la reacción

Una vez el acil CoA en el interior de la mitocondria, en la beta oxidación éste sufre una oxidación FAD dependiente catalizada por la enzima acil-CoA deshidrogenasa, formándose como producto enoil-CoA. El enoil CoA es un ácido graso $\alpha\beta$insaturado unido a la CoA, es decir un ácido graso con una doble ligadura. En el paso siguiente el enoil CoA es hidratado por la enzima enoil-CoA hidratasa o crotonasa para dar OH-acil-CoA, compuesto que tendrá un oxhidrilo sobre el carbono 3. El OH acil CoA es a continuación oxidado a cetoacil CoA por acción de una deshidrogenasa

NAD⁺ dependiente llamada OH-acil-CoA deshidrogensa. El ceto acil CoA formado tiene en el carbono beta un grupo cetona. Finalmente el cetoacil-CoA es escindido en acetil-CoA (compuesto de 2 carbonos, que será oxidado en el ciclo de Krebs hasta dióxido de carbono) y un acil-CoA de dos carbonos menos que el que inició la secuencia. Este nuevo acil-CoA reiniciará el ciclo de degradación en la β-oxidación.

Energética de la β-oxidación

Cada ciclo de reacciones de la β-oxidación produce un NADH y un $FADH_2$. Cada NADH produce a través de fosforilación oxidativa 3 ATP mientras que el $FADH_2$ produce por el mismo proceso 2 ATP, en total 5 ATP por ciclo de la β-oxidación.

Teniendo en cuenta estos datos, por ejemplo un ácido graso de 16 carbonos saturados rinde 129 ATP, en la Figura 19.7 se muestra el razonamiento del origen de dicho númro. Si el ácido graso tiene 16 carbonos son necesario 7 ciclos de reacciones de la β-oxidación, como en cada ciclo se forman 5 ATP, tendremos un total de 35 ATP. Además a partir de los 16 carbonos se forman 8 acetil-CoA que forman 12 ATP a nivel de ciclo de Krebs, tendremos por este lado un total de 96 ATP. Contando los ATP de β-oxidación y ciclo de Krebs: 131 ATP. A este número se deben restar 2 ATP que son gastados en el proceso de activación del ácido graso por la tiokinasa. En suma a partir de un ácido palmítico se obtienen 129 ATP.

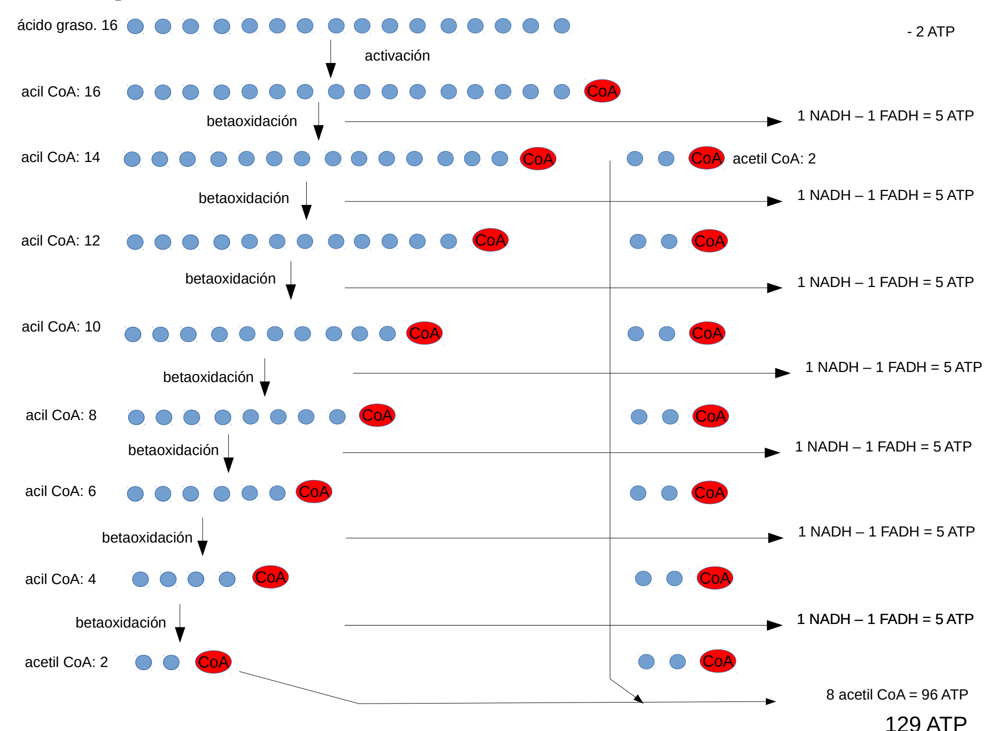


Figura 19.7. Esquema para el razonamiento del rendimiento de la beta oxidación. Los círculos azules representan los carbonos de un ácido graso y en rojo la coenzima A.

19.2. Cetogénesis

La cetogénesis es un proceso metabólico que se produce en la etapa de ayuno. En este estado

metabólico se halla inhibida la hormona insulina y los tejidos están influenciados por la presencia de otras hormonas, entre ellas el glucagón. El glucagón por un lado estimula la degradación de triacilgliceroles del tejido adiposo por acción de la enzima lipasa sensible a hormonas que provee ácidos grasos, que puede ser sustrato de la beta oxidación en diversos tejidos, entre ellos el hígado, Figura 19.13. A su vez, en el hígado el glucagón estimula la gluconeogénesis, proveyendo glucosa a la sangre, proceso que se lleva a cabo a partir de numerosos intermediarios, entre ellos el oxalacetato. Como consecuencia de la utilización de este intermediario, el acetil CoA proveniente de la beta oxidación no puede ingresar al ciclo de Krebs, acumulándose y derivándose hacia la formación de acetoacetil CoA. A partir del acetoacetil CoA se forma hidroximetil glutaril CoA (HMGCoA) el que en una serie corta de reacciones genera tres compuestos conocidos como cuerpos cetónicos: el acetoacetato, el 3-hidroxibutirato y la acetona. Estos compuestos no pueden ser utilizados por la célula hepática, son transportados al citosol por transportadores de ácidos monocarboxílicos de la membrana mitocondrial y de allí a la sangre. En sangre serán captados por órganos que los utilizan de manera constante y más durante el ejercicio y el ayuno: los músculos estriados y corazón. El cerebro también puede utilizar estos compuestos.

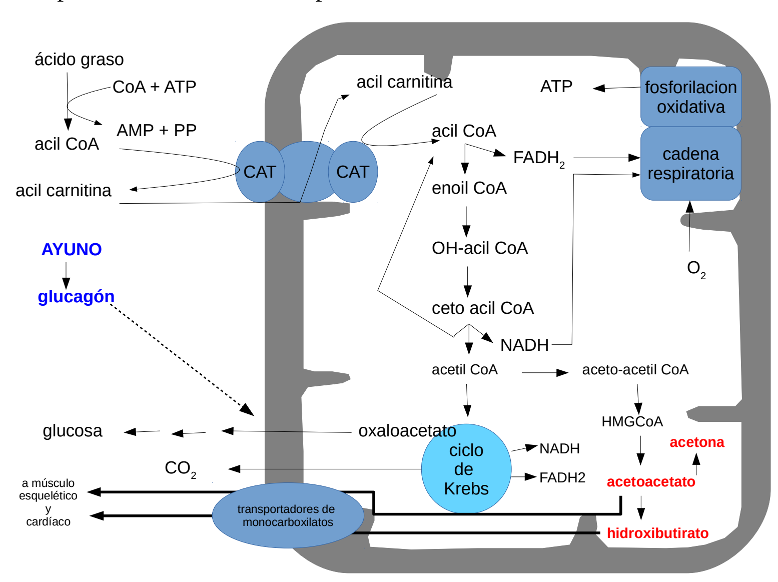


Figura 19.8. Detalles generales de la cetogénesis. En rojo se indican los cuerpos cetónicos. Detalles en el texto.

En la Figura 19.9 se observan en detalles las estructuras y enzimas involucradas en la formación de los cuerpos cetónicos. El proceso se inicia con dos moléculas de acetil CoA que se condensan para formar acetoacetil CoA, catalizada dicha reacción por la enzima acetil CoA acetil transferasa. El producto formado es condensado con otra molécula de acetil CoA para formar el hidroximetil glutaril CoA, más conocido como HMGCoA, en una reacción catalizada por la enzima limitante del proceso, la HMGCoA sintetasa. El HMGCoA formado es transformado en acetil CoA y acetoacetato por acción de la HMGCoA liasa. El acetoacetato, el primer cuerpo cetónico formado, puede seguir dos reacciones. Por acción de la enzima

acetoacetato descarboxilasa puede generar acetona y dióxido de carbono, siendo la acetona el segundo cuerpo cetónico. Por otro lado el acetoacetato puede ser transformado en 3-hidroxibutirato por acción de la 3-hidroxibutirato deshidrogenasa, una enzima NADH dependiente. El 3-hidroxibutirato es el tercer cuerpo cetónico. Estos compuestos son transportados primero al citosol y luego a la sangre. La cetonemia hace referencia a la presencia de estos compuestos en sangre, la cual aumenta durante el ayuno. La acetona puede ser eliminada por respiración debido a que es un compuesto volátil, generando lo que se conoce como aliento cetónico. Por otra parte los tres cuerpos cetónicos pueden ser eliminados por orina, lo que da la presencia de cetonuria positiva, situación que se acentúa durante el ayuno. Una parte importante del acetoacetato e hidroxibutirato son utilizados para producir energía en cerebro, músculo estriado y cardíaco.

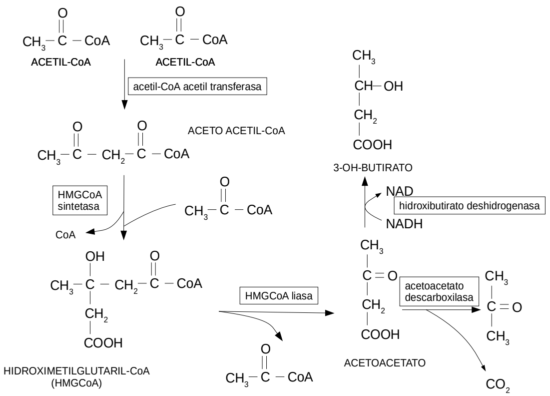


Figura 19.9. Metabolitos y enzimas del proceso de cetogénesis hepática

Cetolisis

La cetolisis es el proceso de utilización de acetoacetato y 3-hidroxibutirato en cerebro, músculo estriado y cardíaco. Este proceso se exacerba en ayuno por el aumento de producción de los cuerpos cetónicos. El hidroxibutirato es oxidado a acetoacetato por acción de la enzima hidroxibutirato deshidrogenasa que utiliza NAD, Figura 19.10.

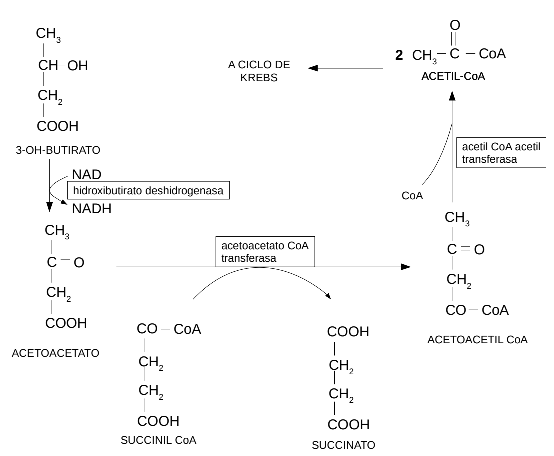


Figura 19.10. Metabolitos y enzimas de la cetolisis

El acetoacetato formado es transformado en acetoacetil CoA por acción de la enzima acetoacetato CoA transferasa que utiliza CoA proveniente del succinil CoA el que se transforma en succinato. Estos dos metabolitos pertenecen al ciclo de Krebs y al ser utilizado por este camino, reduce la formación de GTP del ciclo de los ácidos tricarboxílicos. El acetoacetil CoA luego es transformado en dos acetil CoA por acción de la enzima acetil CoA acetil transferasa, generándose dos moléculas de acetil CoA. Este acetil CoA puede ser fácilmente oxidado en el ciclo de Krebs en músculo dado que estos órganos no hacen gluconeogénesis por carecer de enzimas del paso que trasforma la glucosa-6-P en glucosa.

19.3. Síntesis de triacilgliceroles

Los triacilgliceroles se forman en etapa postprandial a partir de ácidos grasos y glicerol proveniente de triacilgliceroles de los alimentos. Estos triacilgliceroles se llaman exógenos y el proceso ocurre en enterocito y en adipocito. En el enterocito, Figura 19.11, luego de la hidrólisis de los triacilgliceroles por la lipasa pancreática y una isomerasa, que actúan sobre las miscelas de lípidos y ácidos biliares, se obtiene glicerol y ácidos grasos que son transportados al interior del enterocito.

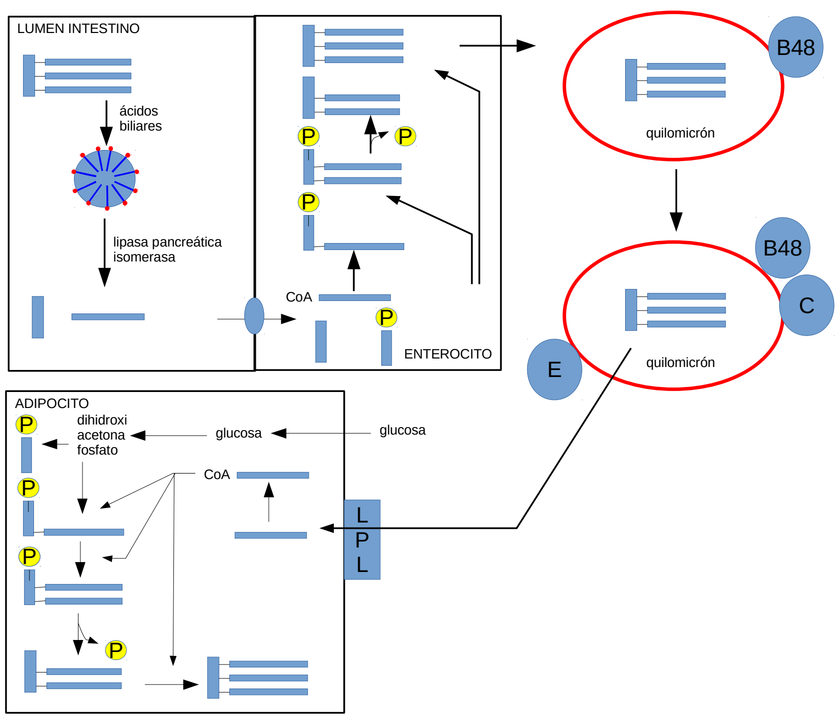


Figura 19.11. Esquema de la degradación de triacilgliceroles en intestino, resíntesis de triacilgliceroles en enterocito, transporte por quilomicrones, ingreso de ácidos grasos y resíntesis de triacilgliceroles en adipocito.

Esquemáticamente en la Figura 19.11 y en detalle estructural y enzimático en la Figura 19.12, observamos que el glicerol se transforma en glicerol fosfato. Este proceso puede ser realizado por la enzima glicerol kinasa en enterocito, pero en adipocito necesita de la vía glucolítica que proveerá dihidroxiacetona fosfato, que es reducida por la glicerol-P deshidrogenasa con aporte de NADH, para formar glicerol fosfato. Éste sufre la esterificación de un ácido graso en el carbono 1, formando monoacilglicerol fosfato, utilizando acil CoA , catalizada la reacción por la enzima glicerol-3-fosfato acil transferasa. La misma enzima esterifica otro acido graso en posición 2 del glicerol, formando diacilglicerol fosfato o ácido fosfatídico. Luego la acción del enzima fosfatidato fosfatasa elimina el grupo fosfato de la posición 3, formando diacilglicerol, el que recibe otro ácido graso formado triacilglicerol. Este último paso es catalizado por la diacil glicerol acil transferasa.

Los ácidos grasos utilizados en este proceso pueden provenir de procesos de hidrólisis de triacilgliceroles como ocurre en adipocito y enterocito o bien a partir de la síntesis de novo de ácidos grasos que ocurre en hepatocito o adipocito durante la etapa postprandial en que abunda la glucosa. Los ácidos grasos son utilizados en forma de acil CoA el que se forma a partir del ácido graso y la coenzima A con aporte de energía a partir del ATP el que es hidrolizado a AMP, por la enzima acil CoA sintentasa, que como casi todas las enzimas existen diversas isoenzimas, en este caso con diferente afinididad por ácidos grasos de diferente largo de cadena

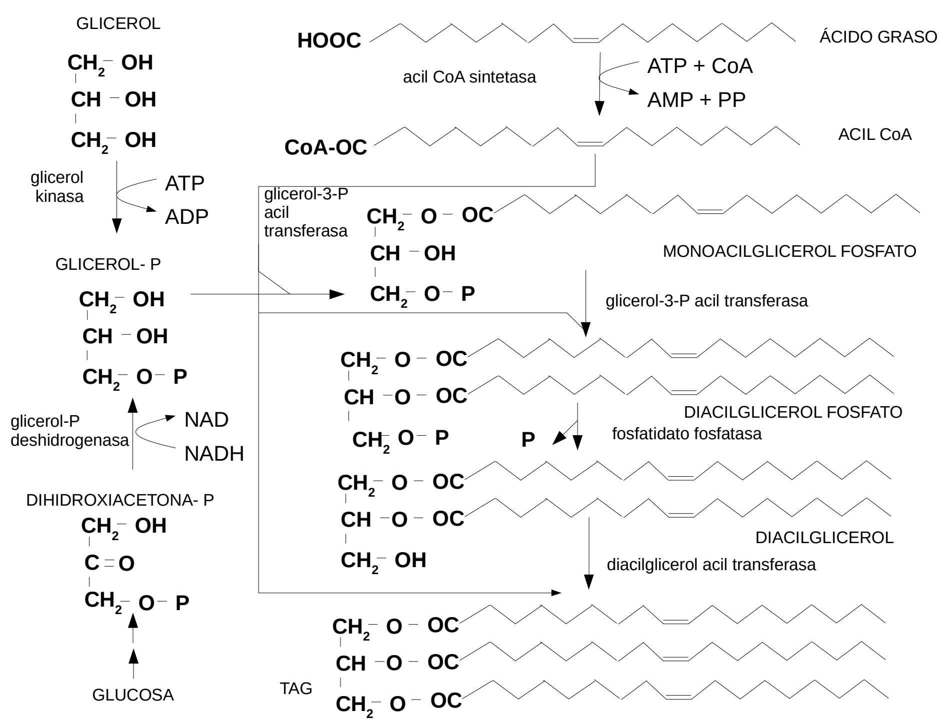


Figura 19.12. Síntesis de glicerol fosfato, acil CoA y triacilgliceroles

.

19.4. Síntesis de ácidos grasos

La síntesis de ácidos grasos es un proceso que ocurre a partir de acetil CoA proveniente de los glúcidos, preferentemente, Figura 19.13. En estado postprandial el exceso de glucosa en hígado es utilizado para almacenar glucógeno y parte se metaboliza a acetil CoA, quien es oxidada en el ciclo de Krebs, generando ATP y disminuyendo los niveles de ADP. El ADP es un estimulador de la enzima isocitrato deshidrogenasa del ciclo de Krebs, por lo cual en etapa postprandial se inhibe, se acumula citrato, el que sale de la mitocondria por transportadores de ácidos carboxílicos. En citosol el citrato es transformado en acetil CoA y oxalacetato por la enzima citrato liasa. El acetil CoA es carboxilado por la enzima acetil CoA carboxilasa, dependiente de ATP y biotina que con el aporte de CO_2 forma malonil CoA, compuesto de 3 carbonos, alimentador de la síntesis de novo de ácidos graso.

En el proceso de síntesis de síntesis de ácidos grasos de novo se utiliza además de malonil CoA, NADPH que es aportado en gran medida por la vía de las pentosas, aunque existen otras enzimas que también pueden aportar la mencionada coenzima reducida.

En el proceso de síntesis se van agregando a un ácido graso de longitud creciente de a dos carbonos hasta llegar a obtener un ácido graso de cadena larga, habitualmente el ácido palmítico.

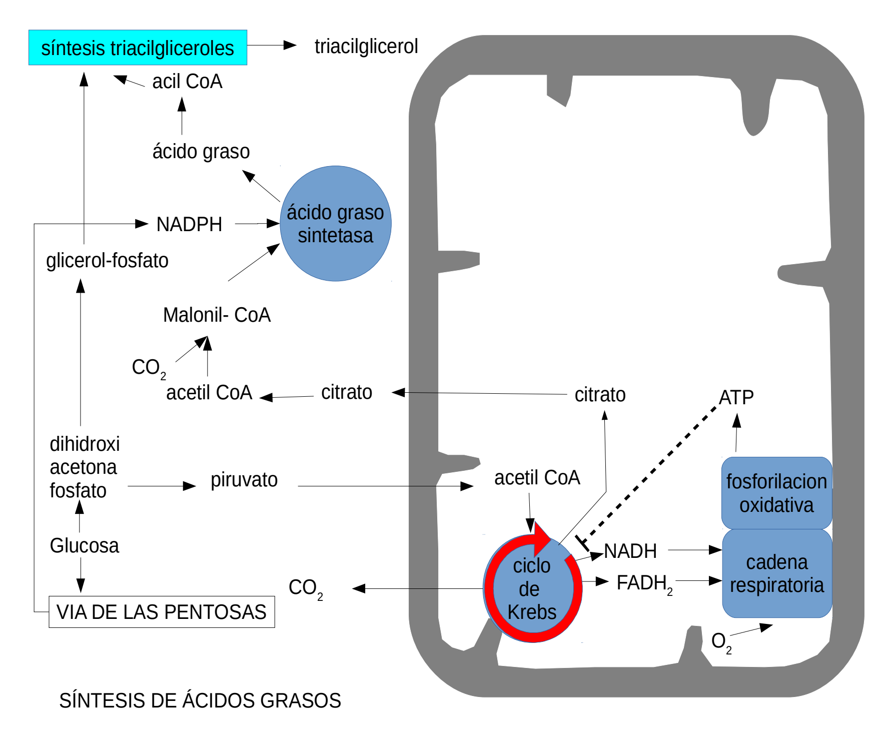


Figura 19.13. Síntesis de ácidos grasos y triacilgliceroles y su coordinación con vía de las pentosas, glucólisis, ciclo de Krebs, cadena respiratoria y fosforilación oxidativa.

Luego este ácido graso seguirá otros procesos metabólicos como la elongación de la cadena y la creación de insaturaciones.

Los ácidos grasos son indispensables para la formación de fosfolípidos de membrana así como de triacilgliceroles. Como fosfolípidos de membrana, además de su rol estructural juegan un rol importante como segundos mensajeros en algunos tipos de receptores. La síntesis de ácidos grasos es muy diferente si se comparan diferentes organismo, aunque es llevada a cabo por una enzima conocida como ácido graso sintetasa. Existen dos tipos de enzimas ácido graso sintetasa (FAS, de las siglas fatty acid synthase). Las del tipo II que se encuentran en bacterias, plantas, parásitos y levaduras, está codificada por varios genes y constituyen un grupo de proteínas solubles que catalizan las reacciones que son básicamente las mismas que las del humano. En el humano la ácido graso sintetasa es del tipo I y constituye una proteína multifuncional con una proteína transportadora de ácidos grasos (PTA) y 7 actividades enzimáticas. Es codificada por el gen FASN y se halla en funcionamiento como un homodímero donde cada subunidad pesa aproximadamente 240 kDa. El principal producto es palmitoil CoA y los alimentadores son acetil CoA, malonil CoA, NADPH.

La insulina, 3,5,3'-triyodotironina (T3), glucocorticoides y glucosa inducen la síntesis de ácidos grasos de novo, mientras que los ácidos grasos poliinsaturados de 20 carbonos, el glucagón y la adrenalina suprimen dicha síntesis.

Ácido graso sintetasa

La enzima FAS es una proteína con múltiples sitios catalíticos y actúa como un dímero de dos cadenas productos del gen FASN. Tiene 7 actividades catalíticas y una proteína transportadora de acilos (PTA). Da como productos ácidos grasos de cadena larga siendo el más abundante el ácido palmítico. En la Figura 19.14 se muestra esquemáticamente el mecanismo de acción del dímero de la enzima FAS.

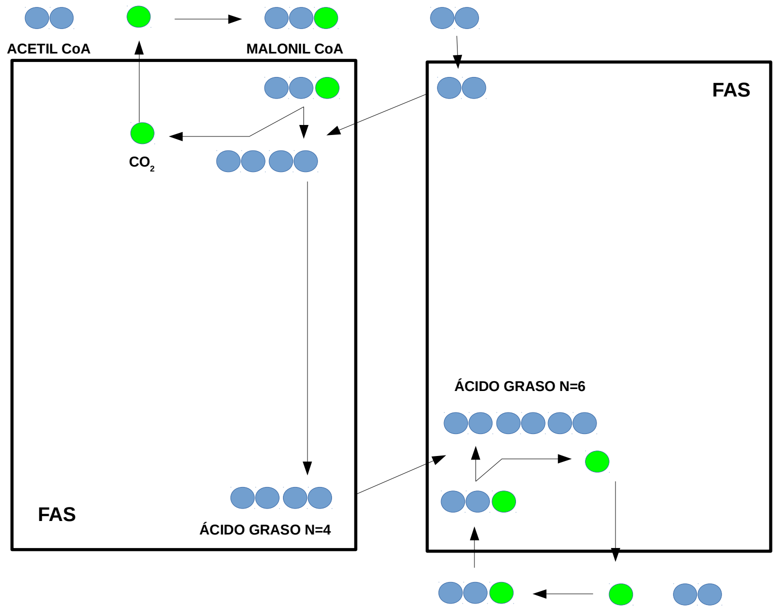


Figura 19.14. Dímero de la enzima FAS. Cada círculo azul o verdes representa un átomo de carbono. Esquemáticamente se representa al acetil CoA, malonil CoA, ácidos grasos de 4 y 6 carbonos.

El acetil CoA es en primer lugar ligado a una molécula de dióxido de carbono para formar malonil CoA, esta reacción es catalizada por la enzima acetil CoA carboxilasa, no perteneciente a FAS. El malonil CoA en una subunidad y un acetil CoA en la otra son unidos a la proteína transportadora de ácidos grasos (PTA). Las enzimas PTA malonil transferasa y PTA acetiltransferasa catalizan los procesos antes mencionados. En el paso siguiente el acetil CoA de la subunidad de la derecha, Figura 19.15, es trasladada a la unidad de la izquierda y unida al malonil CoA que pierde un dióxido de carbono, formando un cetoacil PTA de 4 carbonos, reacción que es catalizada por la actividad cetoacil PTA sintetasa. El cetoacil PTA formado es luego reducido con aporte de NADPH por la actividad ceto acil PTA reductasa, dando como producto hidroxiacil PTA el que es deshidratado para dar enoil PTA por acción de la hidroxiacil PTA deshidrasa. El enoil CoA resultante es reducido por la enoil PTA reductasa que utiliza NADPH para dar acil PTA. Este acil PTA es transportado hacia la otra subunidad donde se halla un malonil CoA y es ligado por la actividad ceto acil PTA sintetasa, para retomar el ciclo con 2 carbonos más. El ciclo se repetirá hasta que el ácido graso tenga 16 carbonos, situación en que la enzima acil PTA hidrolasa lo liberará de PTA.

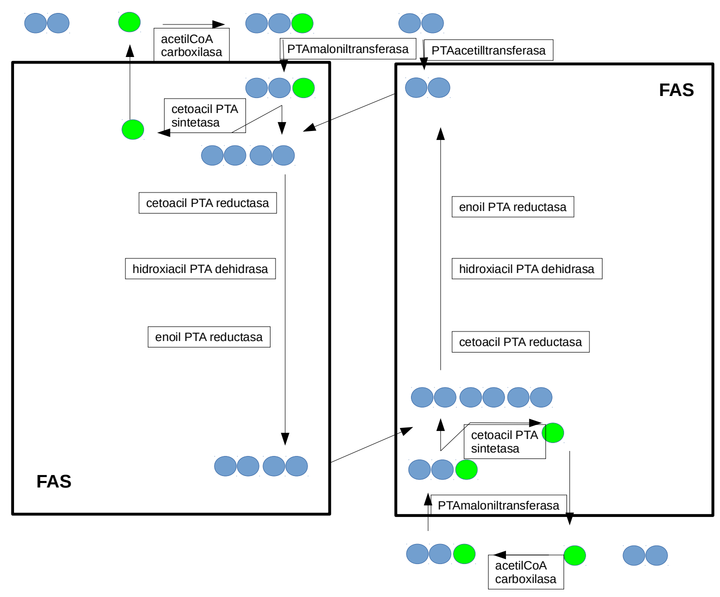


Figura 19.15. Detalle de las actividades enzimáticas involucradas en la acción de la enzima FAS.

<u>Resumiendo</u>

La síntesis de ácidos grasos a partir de acetil CoA ocurre durante la etapa postprandial.
El proceso ocurre en citosol de hígado y tejido adiposo.
Catalliza el proceso la enzima ácido graso sintetasa que tiene 7 actividades catalíticas.

- acetil transferasa.
- malonil transferasa
- cetoacilPTA sintetasa
- cetoacilPTA reductasa
- hidroxiacil PTA deshidrasa
- enoil PTA reductasa
- acil PTA hidrolasa

El alimentador es el malonil CoA que proviene de la carboxilación del acetil CoA.
El proceso es endergónico, consume 1 ATP por átomo de carbono incorporado

19.5. Vías metabólicas vinculadas al colesterol

El colesterol es un esteroide que se sintetiza a partir de acetil CoA, Figura 19.16. A partir del acetil CoA se forma hidroximetilglutarilCoA (HMGCoA). Este compuesto además de seguir la síntesis del colesterol puede dar cuerpos cetónicos. Siguiendo con la síntesis de colesterol, el HMGCoA se transforma en ácido mevalónico por acción de la enzima HMGCoA reductasa, enzima clave en el proceso de síntesis ya que controla la velocidad de dicho proceso.

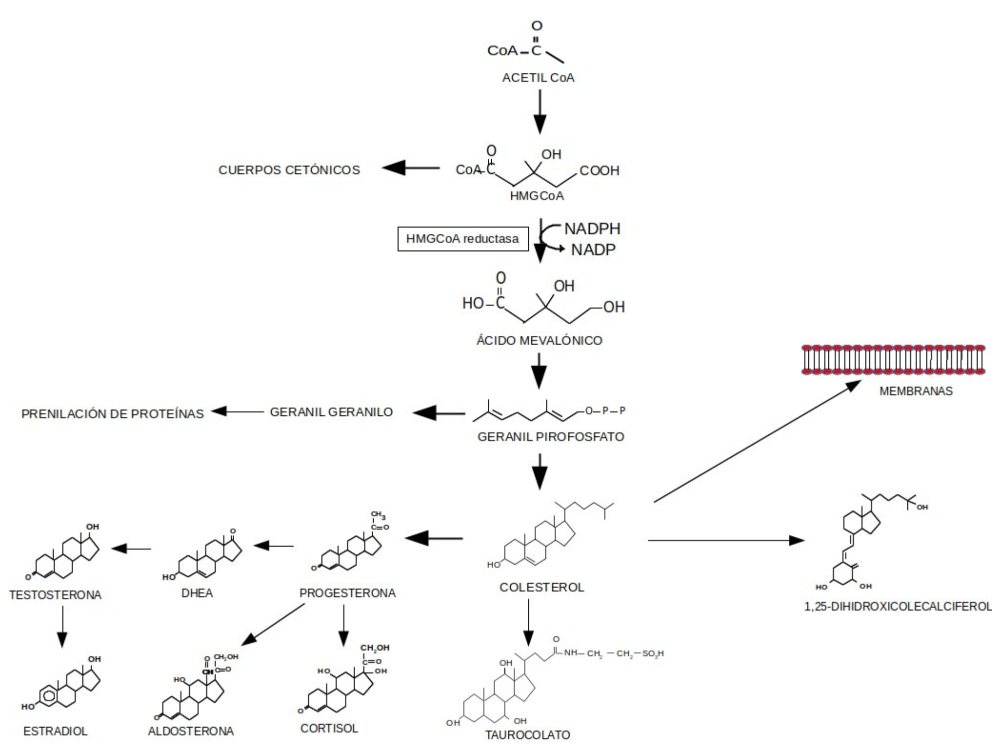


Figura 19.16. Esquema de síntesis de colesterol y los principales derivados

El ácido mevalónico sufrirá una serie de reacciones antes de llegar a colesterol, pasando por diversas estructuras de la familia de los terpenos. El geranil pirofosfato es uno de estos terpenos, de importancia ya que a partir de él se forman compuestos químicos como el geranil geranilo que puede ser utilizado para un proceso conocido como prenilación de proteínas. Este proceso consiste en unir grupos terpenoides a las proteínas, dándole una estructura hidrofóbica que le permite a la proteína anclarse a la membrana biológica.. Siguiendo con la síntesis del colesterol de la Figura 19.16, el colesterol puede derivarse a través de diferentes grupos enzimáticos hacia la formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol que es el metabolito más activo de la vitamina D. Los procesos involucrados en la síntesis de vitamina D involucran diversos órganos y tejidos. Por otra parte puede formar ácidos biliares como el taurocolato y el quenodesoxicolato, proceso que es llevado a cabo en el hígado y estos productos son secretados con la bilis al duodeno y actúan como emulsionantes de las grasas ingeridas con los alimentos, favoreciendo así la digestión por las diferentes enzimas lipolíticas. Por otra parte el colesterol puede transformarse en progesterona, un esteroide a partir del cual pueden obtenerse todas las hormonas esteroideas. Por un lado puede formarse dehidroepiandrosterona (DHEA) un andrógeno producido por la corteza suprarrenal y testosterona, un andrógeno gonadal. A partir de este último por acción de la enzima aromatasa se forma estradiol el estrógeno más potente. También a partir de la progesterona puede formarse aldosterona, un mineralocorticoide producido por la zona glomerular de la corteza suprarrenal. También a partir de la progesterona pueden formarse los glucocorticoides en la zona fascicular de

la corteza suprarrenal, entre ellos el más potente de los glucocorticoides, el cortisol.

19.6. Síntesis de colesterol

La síntesis del colesterol comienza a partir de acetil CoA por condensación de dos de estas moléculas que forman acetoacetilCoA en una reacción catalizada por la enzima acetilCoA acetil transferasa, Figura 19.17.

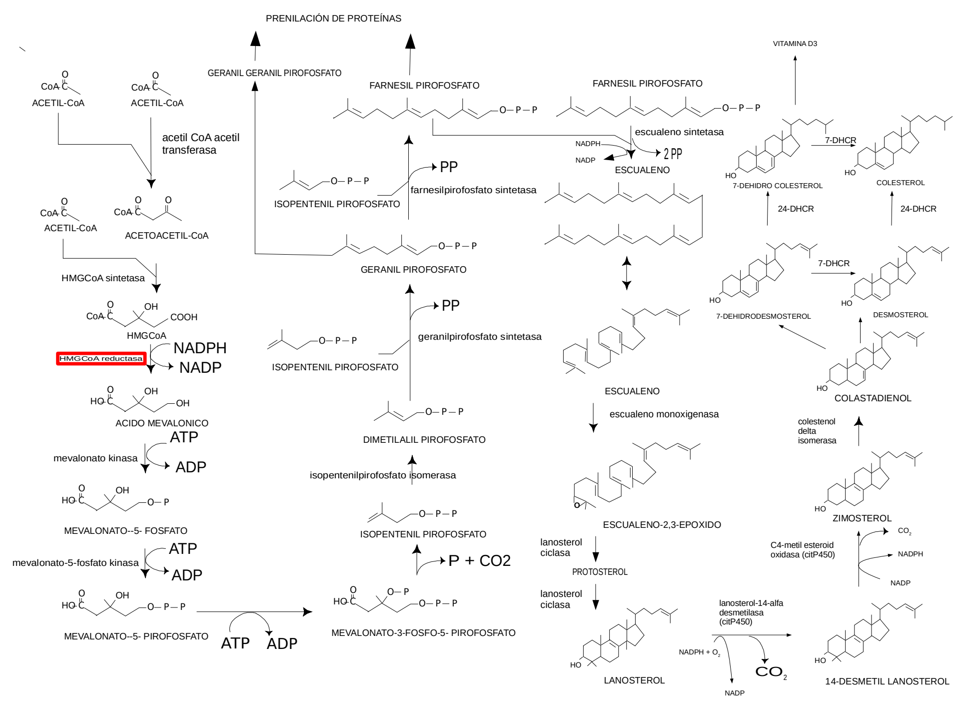


Figura 19.17. Reacciones de síntesis de colesterol.

El acetoacetil CoA se condensa con otra molécula de acetil CoA formando hidroximetilglutaril CoA en una reacción catalizada por la HMGCoA sintetasa. Es importante resaltar que a partir de este compuesto se deriva la cetogénesis o sigue la síntesis del colesterol por acción de la enzima HMGCoA reductasa, dependiente de NADPH y que controla la síntesis de colesterol por retroalimentación con los niveles de colesterol. También es un blanco molecular en los tratamientos para bajar el colesterol sanguíneo. Los fármacos que actúan sobre esta enzima son las estatinas como el lovastatin y atorvastatin. Por acción de la HMGCoA reductasa se forma ácido mevalónico el cual es transformado en tres etapas de fosforilación sucesivamente en mevalonato-5-fosfato, mevalonato-5-pirofosfato y mevalonato-3-fosfo-5-pirofosfato, en reacciones dependientes de ATP y catalizadas por la enzimas mevalonato kinasa, mevalonato-5-fosfato kinasa y mevalonato-5-pirofosfato kinasa, respectivamente.

El producto mevalonato-3-fosfo-5-pirofosfato, se descarboxila para formar isopentenil pirofosfato el que se isomeriza a dimetil alil pirofosfato por acción de la enzima isopentenil pirofosfato isomerasa.

El dimetil alil pirofosfato y el isopentenil pirofosfato se conjugan formando geranil pirofosfato

por acción de la enzima geranilpirofosfato sintetasa. El geranil pirofosfato por adición de otra molécula de isopentenil pirofosfato forma farnesil pirofosfato, catalizado por la farnesil pirofosfato sintetasa. Dos moléculas de farnesil pirofosfato se unen formando un terpeno de 30 carbonos, el escualeno, que finalmente se cicla y adopta la estructura esteroidea, dando como resultado el lanosterol. El lanosterol sigue una serie de pasos que consisten en descarboxilaciones e isomerizaciones generando como producto colesterol y 7-dehidrocolesterol.

19.7. Hormonas esteroideas

Las hormonas esteroideas constituyen un grupo de hormonas de estructura lipídica derivadas del colesterol. Podemos clasificarlas en pocos grupos
1-glucocorticoides
2-andrógenos suprarrenales
3-mineralocorticoides
4-andrógenos gonadales
5-estrógenos
6-progesterona
Para entender su mecanismo de síntesis y la nomenclatura de los productos y de las enzimas intervinientes es imprescindible conocer la numeración de los carbonos del colesterol, que se muestra la Figura 19.18. El colesterol está formado por el ciclopentanoperhidrofenantreno: C1 a C17, con ramificaciones C18 – C27.

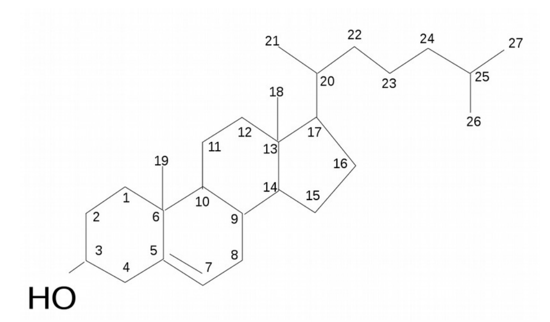


Figura 19.18. Estructura y numeración de los átomos de carbono del colesterol

La síntesis de las hormonas esteroideas ocurre en corteza suprarrenal, ovario y testículo. Cada uno de estos órganos o sectores de ellos producen diferentes hormonas dependiendo de la expresión de sus enzimas. El metabolismo de cada hormona se desarrollará en otros capítulos de este libro

19.8. Ácidos biliares

Los ácidos biliares son compuestos derivados del colesterol, caracterizados por tener un comportamiento anfipático. La función de los ácidos biliares se desempeña en el intestino delgado y tienen acción emulsionante de los lípidos permitiendo así la acción hidrolítica de enzimas digestivas que actúan sobre los triacilgliceroles, fundamentalmente. La estructura anfipática de los ácidos biliares determina que su extremo hidrofóbico se una a la estructura lipídica quedando la parte hidrofílica con carga negativa hacia el agua. De esta manera

disminuye la tensión superficial y esto permite que los lípidos se dividan en pequeñas gotas cubiertas de ácidos grasos conocidas como miscelas.
Los ácidos biliares producidos por el hígado son volcados al duodeno donde participan en la hidrólisis de triacilgliceroles a ácidos grasos y glicerol, produciendo la emulsión y permitiendo la acción de la lipasa pancreática. Este tema ha sido desarrollado anteriormente.
Los ácidos biliares se clasifican en dos grupos: primarios y secundarios. Los ácidos biliares primarios son aquellos sintetizados por el hígado y enviados por las vías biliares al duodeno donde cumplen su función emulsionante. En el duodeno pueden ser deshidroxilados y desconjugados, pasando a formar lo que se conoce como ácidos biliares secundarios.
La Figura 19.19 siguiente muestra el proceso de síntesis de los ácidos biliares. Esta vía metabólica comienza a partir del colesterol y la primer enzima es la 7-alfa hidroxilasa o colesterol-7-alfa monooxigenasa. Esta enzima pertenece al grupo de las enzima con citocromo P450 y cataliza el paso limitante del proceso y es una reacción importante en la excreción y homeostasis del colesterol, formando 7-hidroxicolesterol. La reacción ocurre en la membrana del retículo endoplasmático. Esta enzima es estimulada por glucosa y colestiramina e inhibida por quenodesoxicolato.

NADPH NADP
7-ALFA-HIDROXILASA
O_2
HO
COLESTEROL
OH
7-hidroxicolesterol
NADPH NADP
2 CoA PROPIONIL
S–CoA
quenodesoxicolil-CoA
2 CoA + O_2 + NADPH
PROPIONIL CoA + NADP
PROPIONIL CoA ACIL TRANSFERASA
$NH_2-CH_2-CH_2-SO_3H$
taurina
ACIDO BILIAR:AMINOÁCIDO N-ACIL TRANSFERASA
NH–$CH_2-CH_2-SO_3H$
tauro colato
colil CoA
DESCONJUGACIÓN
7-ALFA DESHIDROXILASA
ácido desoxicólico
ácido litocólico

Figura 19.19. Síntesis de los ácidos biliares

Luego enzimas del tipo hidroxilasas cortan la cadena carbonada ubicada en el carbono 17 del ciclopentano perhidrofenantreno generando ácidos carboxílicos que se conjugan con acetil CoA. Así, a partir del 7-hidroxicolesterol pueden formarse el colil-CoA y el quenodesoxicolil-CoA. Ambos compuestos pueden conjugarse con aminoácidos como la glicina y la taurina, formando compuestos como el tauro/glico colato y tauro/glicoquenodesoxicolato. Estos compuestos se denominan ácidos biliares primarios, que en el intestino pueden ser desconjugados y

deshidroxilados en la posición 7, generando ácido desoxicólico (a partir de tauro/glico colato) o litocólico (a partir de tauro/glico quenodesoxicolato). Estos últimos compuestos se conocen como ácidos biliares secundarios. Estos pueden sufrir reabsorción y circulación enterohepática. La colestiramina es una resina de intercambio aniónico que puede secuestrar los ácidos biliares, impidiendo su reabsorción y por ende favoreciendo la eliminación de colesterol.

19.9. Síntesis de vitamina D

La vitamina D es una vitamina liposoluble, junto con las vitamina A, E y K. Sus funciones son muy variadas, existiendo una estrecha y visible relación con el metabolismo del calcio. La Figura 19.20 muestra la formación de los metabolitos activos e inactivos de esta vitamina. Si bien la vitamina D2 (ergocalciferol) y la D3 (colecalciferol) puede ser ingerida en los alimentos, también puede ser producida en la piel a partir del 7-dehidrocolesterol por acción de la radiación UV que lo transforma en previtamina D, la que espontáneamente se transforma en vitamina D. Esta vitamina circula por sangre unida a la proteína transportadora de vitamina D (DBP) y en hígado por acción del enzima 25-hidroxilasa forma 25-hidroxivitamina D3. Esta reacción se halla poco controlada o sujeta a procesos de retroalimentación. El 25-hidroxivitamina D3 o 25-hidroxicolecalciferol o calcidiol en sangre se une a la misma proteína transportadora y es en riñón donde por acción de la enzima 1-alfa-hidroxilasa renal se transforma en 1,25-dihidroxivitamina D o calcitriol. La enzima mencionada se activa por la hormona paratiroidea y el efecto principal del calcitriol en lo que respecta al metabolismo del calcio es unirse a receptores intracelulares de células de la mucosa duodenal, aumentando la expresión de enzimas involucradas en el transporte y absorción de calcio. Tanto el calcidiol como el calcitriol pueden ser inactivados por la enzima 24-hidroxilasa que forma luego de otras reacciones el ácido calcitroico y calcitetrol que son metabolitos de menor actividad que el calcitriol.

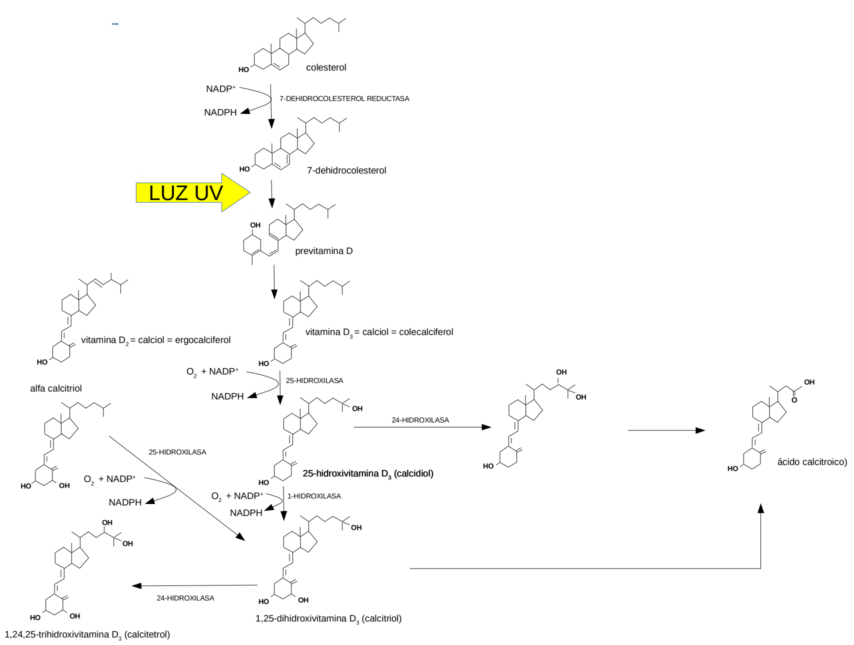


Figura 19.20. Síntesis de vitamina D y de sus metabolitos activos e inactivación de los mismos.

El déficit de las enzimas 25-hidroxilasa y 1-hidroxilasa conducen a versiones diferentes pero con rasgos comunes conocidas como raquitismo tipo I. Por otra parte, el déficit de proteínas relacionadas a la acción del calcitriol sobre la mucosa del duodeno produce el raquitismo de tipo II. El déficit de enzimas encargadas de la degradación del calcitriol, como la 24-hidroxilasa conducen a cuadros de hipercalcemia como ocurre en la enfermedad conocida como hipercalcemia infantil.

19.10. Lipoproteínas

Las lipoproteínas son proteínas conjugadas que transportan lípidos en sangre. Sus características están dadas en el siguiente cuadro.



lipoproteína	origen	lípido transportado
quilomicrones	intestino	Triglicéridos exógenos
VLDL	hígado	Triglicéridos endógenos
IDL	VLDL	Fosfolípidos y colesterol
LDL	IDL	Fosfolípidos y colesterol
HDL	hígado	fosfolípidos y colesterol

y su complejo metabolismo se detalla en el la Figura 19.21.

Los triacilgliceroles (TAG) absorbidos en intestino son transportados por los quilomicrones, partícula formada por lípidos y por dos apoproteínas: ApoA y ApoB48. Esta lipoproteína recibe apoproteínas de las HDL (lipoproteínas de muy alta densidad). La más importante es la Apo C, que actuará como un activador de la LPL (lipoproteín lipasa) del endotelio capilar. Esta enzima hidroliza los triacilgliceroles, determinando que los ácidos graso (AG) pasen al interior del tejido adiposo donde pueden oxidarse hasta CO_2 o formar TAG nuevamente. El quilomicrón sin TAG,

llamado quilomicrón remanente será eliminado del plasma por el hígado que tiene receptores para ApoB48, apoproteína presente en la partícula lipoproteica.

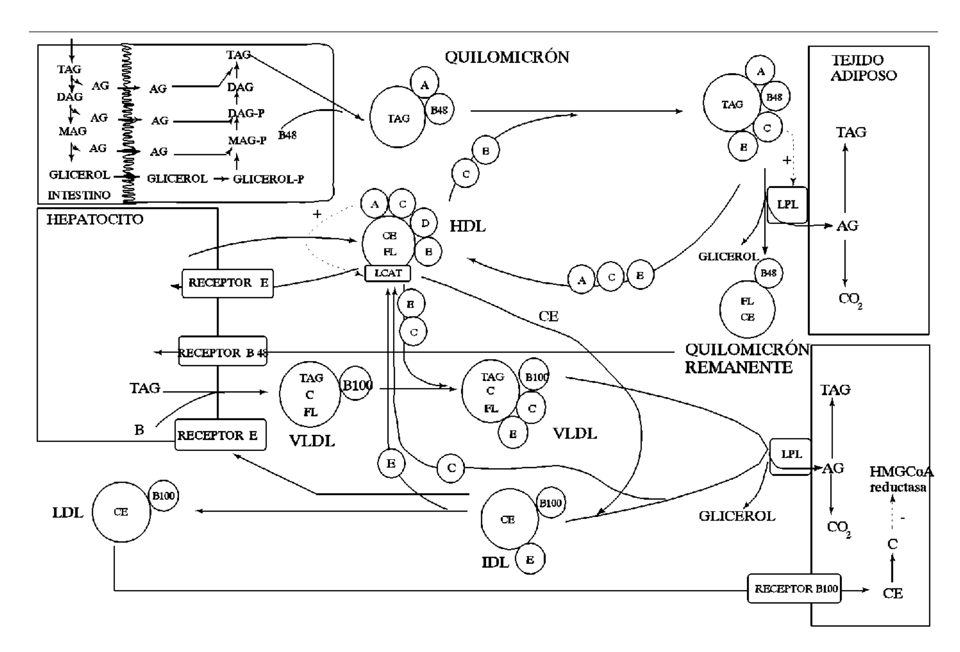


Figura 19.21. Lipoproteínas y su interrelación con los tejidos.

Por otro lado el hígado sintetiza TAG fundamentalmente a partir de glúcidos. Estos TAG endógenos, junto con el colesterol (C) , fosfolípidos (FL) y ApoB100 forman la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) que recibe ApoC y ApoE. La Apo C actúa como activador de LPL, enzima que disminuye el contenido de TAG de la VLDL, aumentando así su densidad. Este cambio conduce a que la VLDL se transforme en una lipoproteína de densidad intermedia (IDL). La IDL puede ser retirada de circulación por el hígado al interactuar con el receptor para ApoE. Por otro lado si la IDL pierde la ApoE no podrá ser reconocida por hígado, la partícula se transforma en lipoproteína de baja densidad o LDL y será captada por tejidos periféricos que contienen receptores para ApoB100. Dado que estas proteínas llevan colesterol hacia los tejidos, y cuando aumenta su valor produce depósito de colesterol en arterias produciendo arterioesclerosis, al colesterol ligado a las LDL se lo llama "colesterol malo".

El hígado produce las HDL que en su origen contiene fosfolípidos formando una bicapa lipídica. Además contiene ApoA, C, E, D y una enzima, la LCAT: lecitin colesterol aciltransferasa. Esta enzima cataliza la transferencia de un ácido graso de la posición 2 de la lecitina al oxhidrilo 3 del colesterol, formando lisolecitina y colesterol esterificado (CE). Al esterificarse el colesterol se hace mas hidrofóbico por lo que ubica en el centro de la molécula de HDL, de esta manera la HDL produce un efecto de "limpieza" de colesterol de los tejidos. El CE es llevado al hígado donde es transformado en ácidos biliares y finalmente es eliminado por vía biliar. Por esta razón el colesterol ligado a las HDL se lo llama "colesterol bueno".



Alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas: Cuando falta un receptor de alguna apoproteína o bien la apoproteína, se producirá acumulación de lípidos en sangre produciendo patologías conocido como dislipemias. Por ejemplo si existe un déficit de ApoC, no serán hidrolizados por la LPL los TAG, determinando un aumento en sangre de los quilomicrones y VLDL, lo que determinará depósitos irregulares de lípidos en lugares no deseados.
La placa de ateroma es también una consecuencia de alteraciones en el metabolismo normal de las lipoproteínas.

19.11. Membranas biológicas

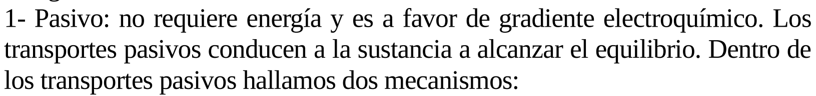


Las membranas biológicas son estructuras formadas por lípidos, proteínas e hidratos de carbono. La función de las membranas biológicas es mantener separados dos compartimientos permitiendo un intercambio selectivo de moléculas entre un medio y el otro.
Las membranas están mayoritariamente compuestas por fosfolípidos y colesterol, dentro de los lípidos y contienen proteínas de diversos tipos y funciones. Las proteínas pueden ser extrínsecas o intrínsecas. Las primeras se hallan unidas láxamente a estructura lipídica mientras que las intrínsecas pueden atravesar de un lado al otro la membrana. Las funciones de las proteínas son diversas: receptores, moléculas de reconocimiento y adhesión, enzimas, proteínas involucradas en la transducción de señales, estructurales, etc.
En la constitución de la membrana participan lípidos de diferente tipo predominando los fosfolípidos que son lípidos anfipáticos cuya característica es la presencia de ácidos grasos insaturados. Estos últimos le confieren a la estructura de la membrana un comportamiento fluido, permitiendo la movilidad de las proteínas y la deformación de la estructura. El contenido de lípidos y los tipos pueden variar mucho de una membrana a otra.
Debemos entender a la membrana no solo como un medio de separación, sino también como un sitio de realización de procesos bioquímicos de extrema importancia para la vida de la célula. Entre estos procesos mencionamos a modo de ejemplo: cadena respiratoria, fosforilación oxidativa, síntesis de proteínas, transportes activos y pasivos de moléculas, conducción del impulso nervioso, entre otros.

19.11.1 Mecanismos de transporte a través de membranas



Los solutos y el agua pueden atravesar la membrana de manera selectiva y modificable por la acción de hormonas o mediadores intracelulares.
El transporte a través de membranas se puede realizar desde el punto de vista energético de dos maneras:



1- Pasivo: no requiere energía y es a favor de gradiente electroquímico. Los transportes pasivos conducen a la sustancia a alcanzar el equilibrio. Dentro de los transportes pasivos hallamos dos mecanismos:
1.a- difusión simple: la sustancia atraviesa sin necesidad de ninguna estructura adicional y lo hace a través de la bicapa lipídica. Utilizan difusión simple moléculas pequeñas y en general de estructura hidrofóbica. La urea, el oxígeno y el dióxido de carbono son buenos ejemplos de estos mecanismos.
1.b- difusión facilitada: la sustancia atraviesa le membrana utilizando estructuras proteicas que se llaman habitualmente canales. Son ejemplos de este mecanismo los canales de sodio, potasio y

calcio.
2- Activo: se producen utilizando energía y se realizan en contra de un gradiente electroquímico. El funcionamiento de estos transporte tiende a llevar a la sustancia a un estado estacionario. Según el mecanismo se pueden dividir en diferentes tipos.
2.a- bombas: transportan sustancias utilizando energía producida por la hidrólisis del ATP. Ejemplo de este mecanismo es la bomba sodio/potasio.
2.b- cotransporte: la sustancia que se transporta de forma activa utiliza energía liberada por otra sustancia que atraviesa la membrana en el mismo sentido pero a favor de un gradiente electroquímico. Ejemplo de este mecanismo es el cotransporte sodio/glucosa en diversos epitelios del organismo como el intestinal y renal.
2.c- contratransporte: la sustancia que se transporta de forma activa utiliza la energía liberada por otra sustancia que atraviesa en forma pasiva pero en sentido contrario liberando energía. Es ejemplo de este mecanismo el contratransporte sodio/protón.



Se suele utilizar el nombre transporte mediado para aquellos mecanismos de transporte que requieren alguna estructura además de la bicapa lipídica. Así, la difusión facilitada y los mecanismos activos se clasifican como mediados. Los transportes mediados pueden ser pasivos o activos y presentan solo en común que requieren una o más estructura de membrana de la familia de las proteínas. Son ejemplos de estos mecanismos el pasaje de calcio, de magnesio, la cadena respiratoria, entre otros.



Los sistemas de lanzaderas de NADH citosólico al interior de la mitocondria son mecanismos de transporte que involucran numerosas enzimas y transportadores. Estos sistemas permiten a las moléculas de NADH generadas en los procesos oxidativos que ocurren en el citosol, ingresar a la mitocondria para poder ser oxidados en la cadena respiratoria con el consumo de oxígeno. Existen dos lanzaderas: la lanzadera del glicerofosfato, el cual cada molécula de NADH del citosol es transportada a la mitocondria y transformada en una molécula de $FADH_2$, y la lanzadera del malato, en el cual cada molécula de NADH, ingresa como tal.

19.12. Etanol



El etanol o alcohol etílico es un alcohol de dos carbonos generado habitualmente por la fermentación de carbohidratos por diversos microorganismos. Entre los más conocidos están las levaduras Saccharomyces cerevisiae (levadura de cerveza), utilizada en la producción de vinos y cervezas. Básicamente las levaduras metabolizan glucosa por vía glucolítica hasta piruvato pudiendo generar acetil CoA, que será sustrato del ciclo de Krebs. El metabolismo del piruvato puede generar también acetaldehído a partir del cual pueden formar etanol con la participación de dos enzimas alcohol deshidrogenasa, NAD y NADP dependientes.
En general, los humanos ingerimos etanol a partir de las bebidas alcohólicas. El metabolismo del etanol conduce a la formación de acetil CoA y de allí a su utilización en ciclo de Krebs, síntesis de ácidos grasos y/o formación de cuerpos cetónicos.
El etanol es un alcohol altamente soluble en agua sin límite de saturación, por esta razón el contenido de alcohol de las bebidas puede ser muy variables. El contenido de alcohol de las

bebidas se expresa como "graduación alcohólica" y representa qué porcentaje de la bebida está compuesto por etanol. Así, tenemos bebidas como la cerveza de baja graduación: 4-12 %, los vinos con valores cercanos al 15 % y las bebidas destiladas como el vodka, whisky y los licores que pueden tener valores cercanos al 50%.

El etanol, como muchos otros compuestos, por ejemplo la glucosa y los triacilgliceroles tienen en nuestros alimentos un rol energético, siendo útiles solo para producir energía o generar reservas. Mientras la glucosa puede generar tanto reservas de lípidos (triacilgliceroles) como de glúcidos (glucógeno), el etanol solo puede producir energía o generar reservas de lípidos.

Muchas veces se afirma que el etanol solo aporta al organismo humano "calorías vacías" haciendo referencia justamente a lo anteriormente mencionado, que solo puede producir energía o reservas. No es diferente a la glucosa, triacilgliceroles o lactosa, que solo aportan energía o pueden constituir reservas. El término calorías vacías debe aplicarse a alimentos y aquí deben hacerse diferencias. En general las bebidas destiladas contienen agua y etanol con muy bajo contenido de otros nutrientes, en estos casos hablamos que estos alimentos aportan calorías vacías, al no aportar vitaminas, aminoácidos u otros nutrientes esenciales. Sin embargo, bebidas como la cerveza y el vino que no son bebidas destiladas y por lo tanto contienen además de agua y etanol los productos de la fermentación, entre los que pueden hallarse valiosos micronutrientes, no podríamos asignarle el término "calorías vacías".

La Figura 19.22 muestra la relación del metabolismo del etanol con los metabolismos de glúcidos y lípidos.

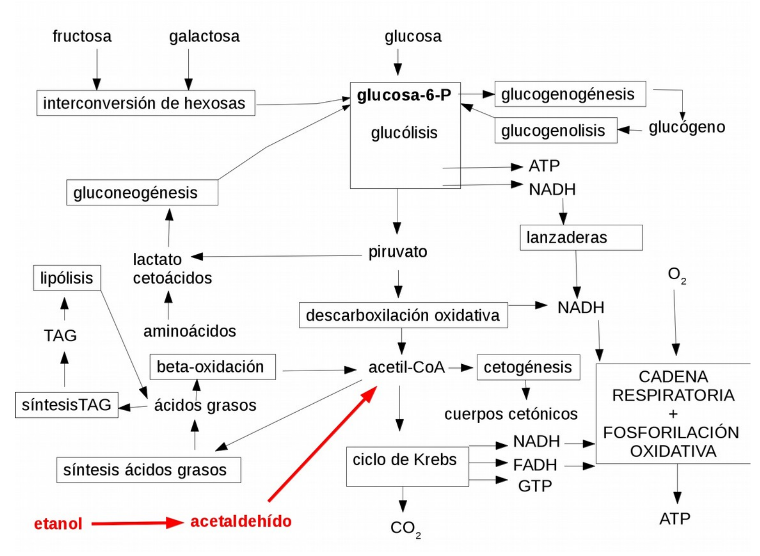


Figura 19.22. Relación entre el metabolismo del etanol (en rojo) y el metabolismo de glúcidos y lípidos.

La incorporación del etanol a los procesos metabólicos generales se realiza a través del acetil CoA. Los procesos involucrados podemos enmarcarlos en dos caminos:

1- vía oxidativa, que tiene tres ramas convergentes en acetaldehído o etanal

a- alcohol deshidrogenasa.

b- sistema oxidante microsomal del etanol.
c- etanol peroxidasa de peroxisomas.
2- vía no oxidativa
Esta vía consiste en la esterificación del etanol con ácidos grasos para formar ésteres.
En la Figura 19.23 podemos observar las principales enzimas involucradas en los procesos mencionados.

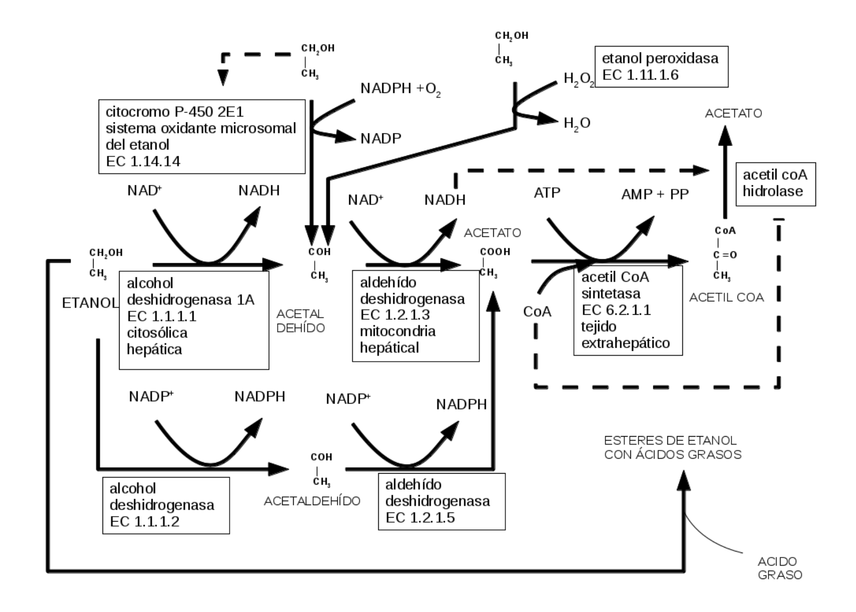


Figura 19.23. Procesos enzimáticos involucrados en la degradación de etanol a acetil CoA y acetato.

Siguiendo la Figura 19.23 describimos cada vía:
1- Vía de la alcohol deshidrogenasa: el etanol es oxidado a acetaldehído por la enzima alcohol deshidrogenasa (EC 1.1.1.1) citosólica hepática. Si bien existen otras enzimas, esta es de importancia. Luego el acetaldehído es oxidado a acetato por la enzima acetaldehído deshidrogenasa (EC 1.2.1.3). En esta vía existen como se observa en el esquema enzimas NAD y NADP dependientes.
2- Sistema microsomal oxidante del etanol: el etanol en retículo endoplásmico es oxidado a acetaldehído por la enzima citocromo P450 2E1 (EC 1.14.14), utilizando NADPH y oxígeno. Esta enzima es inducible por etanol
3- Vía de la etanol peroxidasa (EC 1.11.1.6) del peroxisoma. Su acción involucra peróxido de hidrógeno formando agua y acetaldehído.
El acetaldehído formado en cualquiera de estas tres vías ingresa a la mitocondria y la enzima acetaldehído deshidrogenasa (EC 1.2.1.3) forma acetato. El cual es transformado en acetil CoA por la enzima acetil CoA sintetasa (EC 6.2.1.1). Como se verá más adelante esta enzima tiene en hígado poca expresión para cualquiera de sus isoenzimas, por lo que el acetato saldrá del hígado y será activado y utilizado en otros tejidos. Por otra parte el acetil CoA formado podría seguir otros caminos. Los altos niveles de NADH generados por los procesos oxidativos

mencionados activan la enzima acetil CoA hidrolasa que genera acetato a partir de acetil CoA.
4- Vía no oxidativa del etanol: en esta reacción el etanol es esterificado con ácidos grasos, formado ésteres con enzimas de la familia de aquellas encargadas de la formación de ceras (ácidos grasos + alcoholes de cadena larga)
La Figura 19.24 muestra la interacción entre el hígado y los tejidos extrahepáticos en el metabolismo de etanol. Si bien parte del etanol puede ser oxidado o transformado en ácidos grasos y triacilgliceroles en el hígado, una parte se dirige a tejidos extrahepáticos como acetato, favorecido por la liberación de éste último por acción de la enzima acetil CoA hidrolasa.

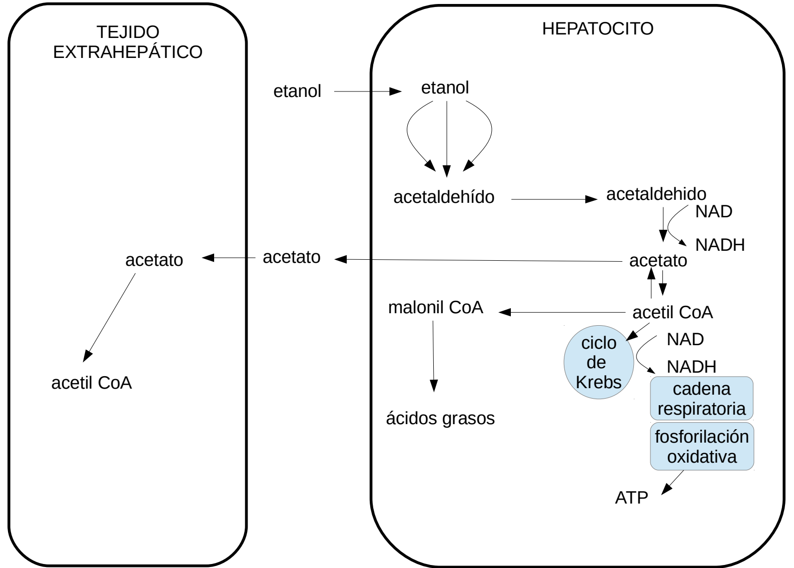


Figura 19.24. Relación entre hígado y tejido extrahepático en el metabolismo del etanol.

El etanol también puede excretarse conjugado con ácido glucurónico o sulfato, formando un compuesto altamente soluble en agua como el etil glucuronato y etil sulfato. En el etil glucurónido, el etanol se une por un enlace glucosídico al ácido glucurónico en el carbono 1 de este último. El etil glucurónido se forma en el hígado por acción de la enzima UDP glucuronil transferasa, enzima de la que existen varias isoformas que conjugan además estrógenos, andrógenos, progesterona y bilirrubina.

19.13. Modificaciones del metabolismo por el etanol.

La ingesta de etanol conduce a un rápido incremento del mismo en sangre portal debido a su elevada absorción a nivel intestinal y aunque en menor cantidad, en boca, esófago y estómago. El etanol en el hígado tiene diversos efectos. La oxidación a acetaldehído produce incremento de la relación NADH/NAD y NADPH/NADP. Esta relación aumentada por un lado dificulta la oxidación en ciclo de Krebs y favorece la desacetilación del acetil CoA favoreciendo la salida de acetato hacia otros tejidos. El etanol a su vez aumenta la expresión de SREBP, factor transcripcional que estimula la síntesis de ácidos graso, Figura 19.25. Esta vía también está favorecida dado que el etanol inhibe la expresión del PPARalfa que es activador de la enzima malonil CoA descarboxilasa. De esta manera aumenta la disponibilidad de malonil CoA para la

síntesis de ácidos grasos. La mayor disponibilidad de malonil CoA inhibe la beta oxidación, dado que la malonil CoA inhibe la carnitin palmitoil transferasa que participa en el proceso de ingreso de ácidos grasos a mitocondrias para la beta oxidación.

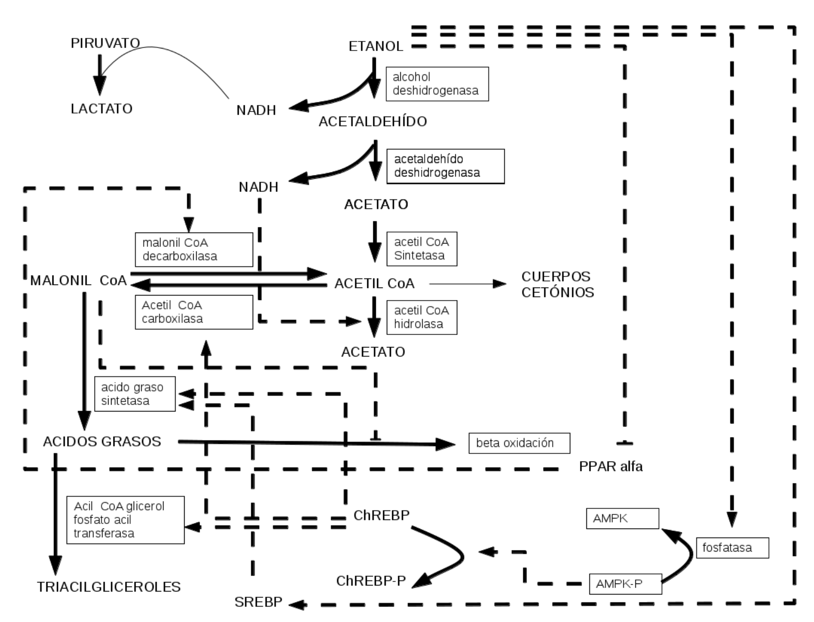


Figura 19.25. Regulación por etanol de procesos metabólicos relacionados a metabolismos de glúcidos y lípidos.

La incapacidad de un metabolismo abundante del acetil CoA en el ciclo de Krebs favorece la formación de cuerpos cetónicos y los niveles elevados de NADH la formación de lactato a partir de piruvato.

La enzima AMPK, kinasa activada por niveles elevados de AMP y glucagón, participa normalmente entre otros procesos en la fosforilación del ChREBP (proteína ligadora de elemento de respuesta a carbohidratos). Cuando este factor está fosforilado es inactivo, mientras que cuando no lo está puede activar la expresión de genes que vehiculizan los sustratos hacia la síntesis de ácidos grasos aumentando la expresión de genes como: ácido graso sintetasa, acetil CoA carboxilasa, acil CoA glicerol-3-fosfato acil transferasa, citrato liasa y piruvato kinasa. El etanol aumenta la actividad de la fosfatasa que desfosforila a AMPK y por lo tanto la inactiva, permitiendo la existencia de ChREBP desfosforilado y por ende aumenta la formación de ácidos grasos.

Por otra parte, el etanol aumenta la expresión del SREBP (proteína de unión a elementos de respuesta a esteroides) que aumenta la expresión de proteínas relacionadas a la síntesis de triacilgliceroles. SREBP1 es un factor transcripcional que regula positivamente la síntesis de triacilgliceroles. Se expresa en sistema endócrino y otros tejidos pero no en hígado. SREBP2 tiene las mismas funciones y se expresa en hígado y el resto de los tejidos. Tiene a su vez control positivo sobre la síntesis de colesterol y la expresión de receptores de LDL. De esta última función se cree que se debe en parte el efecto del etanol sobre el descenso de las

lipoproteínas LDL.

19.14. Enfermedad de hígado graso alcohólico

En inglés conocida como alcoholic fatty liver disease (AFLD), se caracteriza por

1- aumento de NADH por oxidación del etanol y acetaldehído, frenando beta oxidación y promoviendo síntesis de ácidos grasos.

2- aumento de captación de ácidos grasos libres y quilomicrones

3- inhibición de AMPK por etanol y aumento de la actividad de ChREBP con la consecuente activación de genes relacionados a la síntesis de ácidos grasos y triacilgliceroles.

4- daño inducido por el acetaldehído en microtúbulos y en la exportación de VLDL

5- el etanol aumenta la expresión de la proteína Lipin-1, una fosfatidato fosfatasa que aumenta la formación de ácido fosfatídico en diacilglicerol en la síntesis de triacilgliceroles y fosfolípidos.

6- La sobreexpresión de lipin-1 disminuye la exportación de VLDL-TAG desde el hígado.

19.15. Práctica

[314]) Completar con HDL, LPL, IDL, COLESTEROL, VLDL, APO E, APO C, APO B100 TRIGLICERIDOS, LDL, APOB48 (sobran algunas). Los quilomicrones transportan .... desde intestino a tejidos. La APO C estimula la enzima ...., que se encuentra en los endotelios de los capilares, produciendo la degradación de los triglicéridos. Las VLDL llevan triglicéridos intrínsecos y poseen en su estructura ...., mientras que las .... llevan colesterol al hígado que las reconoce ya que estas lipoproteínas poseen ....

[315]). Ordenar los pasos de la síntesis de ácidos grasos, colocando delante de cada proceso el número que le corresponde en la secuencia de reacciones:

a- .... Formación de un compuesto de 2 carbonos más que el anterior.
b- .... Salida del acetil CoA de la mitocondria.
c-....... Formación de malonil CoA .
d-....... Reducción NADPH dependiente.
e- .... Reducción catalizada por la enzima enoil-PTA reductasa.
f- .... Deshidratación.

[316]). Completar los espacios en blanco utilizando las palabras que se dan a continuación

colesterol; acetil-CoA; NADPH; acetoacetil-CoA; reguladora; escualeno

La síntesis del colesterol ocurre a partir de .... En el primer paso dos moleculas de acetil-CoA se unen formando .... , luego éste se transforma en HMGCoA. El HMGCoA se transforma en mevalonato, reacción que requiere .... Esta reacción es catalizada por la enzima HMGCoA reductasa que es la enzima .... del proceso. Esta enzima es inhibida cuando las concentraciones de .... son elevadas. El mevalonato sigue una larga serie de reacciones hasta llegar a colesterol. Uno de los intermediarios de esta secuencia de reacciones es el ....

[317]) Cuando un paciente tenga déficit de la lipoprotein lipasa (LPL) los niveles de triglicéridos circulantes en plasma después de una comida serán:

a- Altos
b- Bajos
c- Normales
d- No tendrá triglicéridos en plasma.

[318]). Marcar la opción correcta: La ßoxidación de ácidos grasos:

a- Requiere CoA y NADH.

---

314. Triglicéridos, LPL, APO B100, HDL, APO E
315. b, c, a, d, f, e
316. acetil-CoA, acetoacetil-CoA, NADPH, reguladora, colesterol, escualeno
317. a
318. a

b- Requiere CoA y NADPH.
c- Ocurre en la citosol y requiere NADPH.
d- Es un proceso que adiciona 2 carbonos por ciclo.

[319]) Las lipoproteínas circulan en .... y su papel es transportar lípidos. Como éstos son insolubles en agua se unen a .... lo que aumenta su solubilidad en agua. Los .... transportan triglicéridos desde el intestino a los tejidos y contienen entre otras la apoproteína .... que activa la lipoproteín lipasa. Las VLDL transportan lípidos desde el .... a los tejidos, el producto residual de éstas es reconocido por el hígado por poseer apoproteína .... La porción no reconocida por el hígado se transforma en LDL que es captada por lo tejidos que tienen receptor para apoproteína ....

Las .... son lipoproteínas que intercambian apoproteínas con las lipoproteínas nombradas anteriormente. Un déficit de receptores de la apoproteína .... determinará un aumento LDL en plasma y por lo tanto de colesterol

[320]) Completar con la o las palabras faltantes. La síntesis de .... y cuerpos cetónicos comienza a partir del acetil-CoA. Dos moléculas de este último se unen para dar .... A partir de éste se pueden formar los cuerpos cetónicos y el colesterol. Para la síntesis de colesterol se debe formar .... proceso catalizado por la enzima HMGCoA reductasa. Esta enzima cataliza la etapa reguladora de la síntesis del colesterol, el que ejerce una retroalimentación .... El colesterol es transportado en plasma fundamentalmente por las LDL hacia los .... donde son reconocidas por los receptores de APO .... y por las .... de los tejidos al hígado, donde son reconocidas por los receptores de APO .... El colesterol unido a las primeras se lo llama colesterol malo y al transportado por las lipoproteínas de alta densidad colesterol bueno.

[321]) Completar con la o las palabras faltantes: La degradación de los triglicéridos da como producto ácidos grasos y glicerol. Los ácidos grasos se degradan en un proceso llamado β-oxidación. Este proceso comienza con la activación extramitocondrial en la que se forma ...., luego este compuesto reacciona con la .... para poder entrar a la mitocondria. Dentro de la mitocondria hay dos reacciones de oxidación, una catalizada por la enzima.................................... que produce $FADH_2$ y otra catalizada por la enzima OH-acil-CoA deshidrogenasa que produce .... Esta última reacción se verá afectada por falta de la vitamina ....

[322]) Completar con las siguientes palabras: HDL, IDL, COLESTEROL, VLDL, APO E, APO C, QUILOMICRONES, LPL (sobran algunas). Los .... transportan triglicéridos desde intestino a tejidos, la .... estimula la LPL, produciendo la degradación de los triglicéridos. Las .... llevan triglicéridos intrínsecos, mientras que las .... llevan colesterol al hígado que es reconocida por poseer ....

[323]) a) Indicar el nombre de la enzima que cataliza el paso de acetoacetato a ß-OH-butirato:
b) Indicar como serán los niveles de acetoacetato cuando esta enzima se encuentre inhibida.
c) A qué vía metabólica pertenece esta enzima?
d) En qué condiciones se activa esta vía metabólica?

---

319. sangre, apoproteinas, quilomicrones, C, hígado, E, B100, HDL, B100
320. colesterol, acetoacetilCoA, ácido mevalónico, negativa, tejidos, B100, HDL, E,
321. acil-CoA, carnitina, acil-CoA deshidrogenasa, NADH, B8 o ácido nicotínico
322. 19- quilomicrones, APO C, VLDL, HDL, Apo E
323. a- ß-OH-butirato deshidrogenasa, b- aumentados, c- cetogénesis, d-ayuno o diabetes

20. METABOLISMO DE AMINOÁCIDOS

En este capítulo desarrollaremos los procesos químicos que involucran aminoácidos, comenzando por los procesos digestivos de las proteínas que forman parte de los nutrientes y continuando con su absorción. Además se desarrollará el catabolismo de los aminoácidos y el destino de sus partes constituyentes.

20.1. Digestión de proteínas

La digestión de las proteínas comienza en el estómago, Figura 20.1.

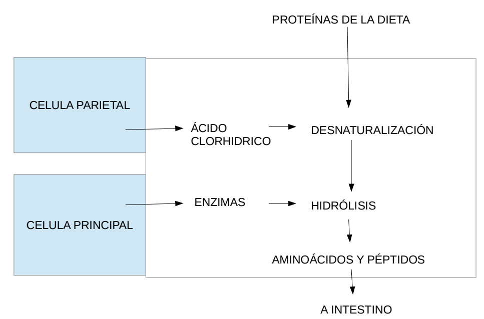


Figura 20.1. Participación secreciones de células parietales y principales de la mucosa gástrica en la desnaturalización y digestión de las proteínas.

Las células parietales aportan ácido clorhídrico al contenido gástrico, bajando el pH y produciendo la desnaturalización de las proteínas. Por su parte, las células principales aportan enzimas que degradarán en parte las proteínas por hidrólisis de los enlaces peptídicos. Del estómago pasarán al intestino péptidos y aminoácidos, productos de los procesos antes mencionados.

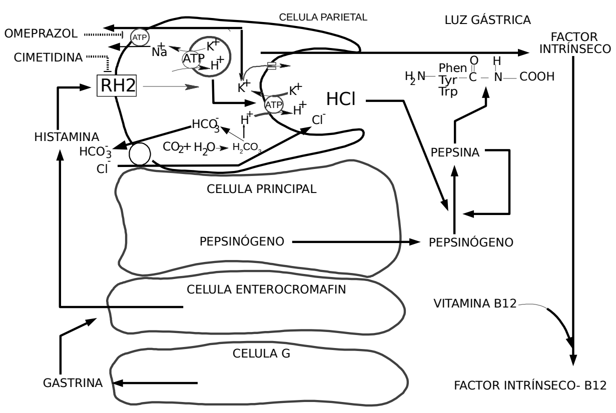


Figura 20.2. Mecanismo de producción de ácido clorhídrico (HCl) por las células parietales de la mucosa gástrica.

Al llegar alimentos al estómago se produce la liberación de gastrina por las células G de la

mucosa gástrica, la que actúa sobre las células enterocromafines que liberan histamina, quien al actuar sobre receptores de las células parietales aumenta la secreción de ácido clorhídrico (HCl), Figura 20.2.
La acción de la histamina induce la exposición de bombas de protones en la membrana apical, la que transporta protones hacia la luz gástrica en contratransporte con potasio. Los protones se originan de la disociación del ácido carbónico, que a su vez genera bicarbonato el que es intercambiado con cloruro (Cl^-), que es transportado hacia la luz gástrica constituyendo así el ácido clorhídrico. Por su parte las células principales secretan pepsinógeno, una proenzima que se activa con el pH bajo para dar pepsina, una endopeptidasa capaz de hidrolizar enlaces peptídicos donde el aminoácido del extremo N terminal es del tipo aromático: fenilalanina, tirosina y triptofano.
Los péptidos originados de la acción enzimática, pasan al duodeno donde continua la degradación a través de enzimas del páncreas y la mucosa duodenal. La Figura 20.3 muestra esquemáticamente el proceso digestivo en el duodeno.

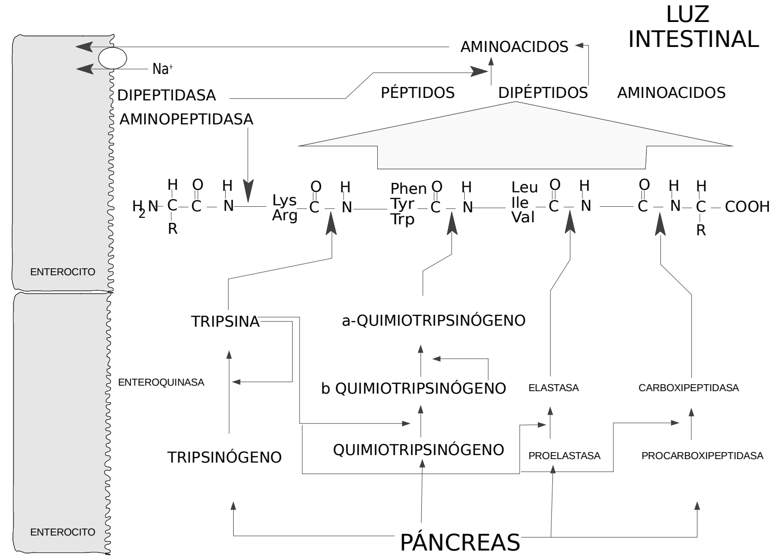


Figura 20.3. Representación esquemática de la acción enzimática durante la digestión de proteínas en el duodeno.

El páncreas produce varias enzimas en forma inactiva como zimógenos: tripsinógeno, quimotripsinógeno, procarboxipeptidasa y proelastasa. Con la llegada del quimo ácido del estómago, se liberan hormonas como la secretina y colecistoquinina que actúan sobre el páncreas estimulando la secreción de los zimógenos mencionados. Por otra parte la enteroquinasa transforma al tripsinógeno inactivo en tripsina activa, la que contribuye a la activación de ella misma y de la quimotripsina, elastasa y carboxipeptidasa. La tripsina es una endopeptidasa que hidroliza los enlaces peptídicos en que el aminoácido del extremo N terminal es arginina y lisina. La elastasa, también es una hidrolasa que degrada las uniones peptídicas en que participa un aminoácido con cadena lateral carbonada ramificada como la leucina, isoleucina y valina. La quimotripsina hidroliza uniones peptídicas en que el

aminoácido del extremo N terminal contiene aminoácidos aromáticos y la carboxipeptidasa es una exopeptidasa que hidroliza uniones peptídicas del extremo C terminal.
Por otra parte las células de la mucosa producen aminopeptidasa, una exopeptidasa que degrada a las proteínas rompiendo sucesivamente los enlaces peptídicos del extremo N terminal. Los productos de toda la acción enzimática serán dipéptidos y aminoácidos. Los dipéptidos serán hidrolizados a aminoácidos por dipeptidasas de la mucosa duodenal.
Los aminoácidos formados se transportan hacia el interior del enterocito y luego pasan a la sangre para su distribución en las células del organismo.
Los aminoácidos pueden ser transportados a través de las membranas por varios mecanismos. Estos mecanismos se hallan distribuidos algunos en casi todas las células y otros con ubicación más específica. Inclusive existen proteínas que realizan un dado tipo de transporte pero especializado en de aminoácidos de algún tipo en especial, por ejemplo neutros. A continuación se enumeran:
1- Cotransporte de aminoácido con sodio, el que pasa a favor de gradiente, constituyendo un transporte activo secundario.
2- Otros mecanismos son similares y se acopla el cotransporte de un aminoácidos con el de dos sodios y la salida de un protón.
3- Cotransporte con protones. Algunas isoformas se expresan riñón y otras en aparato digestivo.
4- Difusión facilitada a favor de gradiente, que se da practicamente en todos los tejidos.
5- Ingreso de los aminoácidos a la célula en forma activa utilizando el ciclo del glutamilo, Figura 20.4. Este proceso utiliza el tripéptido glutatión que en presencia de la enzima gamaglutamil transpeptidasa forma el glutamil aminoácido y cisteil-glicina, que es hidrolizado a cisteína y glicina. Luego la enzima gama glutamil ciclo transferasa libera el aminoácido en el interior celular y el glutamato se une con la cisteína para formar glutamil cisteína que luego con la unión de glicina, forman nuevamente el glutatión con la enzima glutatión sintetasa. Todo el proceso gasta ATP, siendo el proceso de absorción de tipo activo.

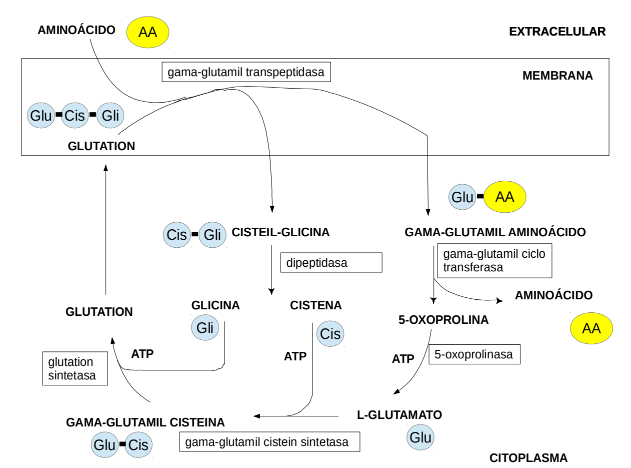


Figura 20.4. Ciclo del glutamilo para la incorporación de aminoácidos (AA) en las células. El glutatión formado por glutamato (Glu), cisteína (Cis) y glicina (Gli) participa activamente en el proceso.

A nivel del intestino delgado se pueden absorber péptidos de 2 a 5 aminoácidos a través de un cotransporte peptido/protón (SLC15A1)

20.2. Degradación de aminoácidos

La degradación de los aminoácidos es un proceso que comienza con la eliminación del grupo amino por la acción de enzimas llamadas transaminasas, separando el grupo amino que sigue el camino de transaminación, desaminación oxidativa y ciclo de la urea. Al haber eliminado el grupo amino del aminoácido se forma un cetoácido que ingresará en rutas metabólicas específicas de cada aminoácido pero que finalizarán formando acetil CoA, acetoacetil CoA, piruvato o intermediarios del ciclo de Krebs, Figura 20.5.

COOH

H_2N — C — CH_2 — $CONH_2$

H

TRANSAMINACIÓN
DESAMINACIÓN OXIDATIVA
CICLO DE LA UREA

DESTINO DE CADENAS CARBONADAS
PRODUCCIÓN DE ENERGÍA
SÍNTESIS DE LÍPIDOS
GLUCONEOGÉNESIS
CETOGÉNESIS

Figura 20.5. Destino del grupo amino y cadena carbonada



El catabolismos de los aminoácidos se esquematiza en la Figura 20.6. El primer paso es catalizado por las enzimas conocidas como transaminasas. Estas enzimas tienen como grupo prostético al fosfato de piridoxal, que se origina a partir de la piridoxamina o vitamina B6. El grupo amino eliminado del aminoácido es captado por el α-cetoglutarato que se transforma en glutamato, simultáneamente se obtiene un cetoácido. El glutamato luego actúa como sustrato de la enzima glutamato deshidrogenasa, que utiliza NAD^+ y produce NADH y NH_3.

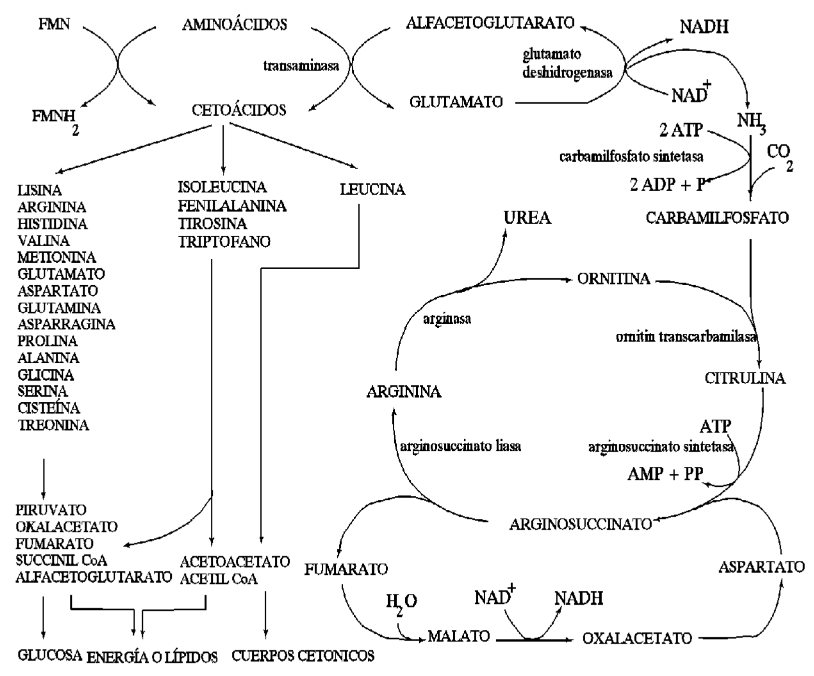


Figura 20.6. Esquema sobre los procesos de transaminación, desaminación y ciclo de la urea

El amoníaco producido en la reacción anterior se combina con CO_2 utilizando energía aportada por dos moléculas de ATP. Como producto de la reacción se obtiene carbamil fosfato, reacción catalizada por la enzima carbamilfosfato sintetasa, de esta manera se evita la toxicidad del NH_3. El carbamil fosfato se une a una molécula ornitina formando citrulina, reacción catalizada por la ornitintranscarbamilasa. La citrulina sale de la mitocondria y se condensa con un aspartato que aporta un segundo átomo de N, formando argininosuccinato. En esta reacción se gasta un ATP que se hidroliza hasta AMP (equivalente a 2 ATP). La reacción es catalizada por la enzima arginosuccinato sintetasa. La enzima siguiente, argininosuccinato liasa produce arginina y fumarato a partir del argininosuccinato. El fumarato utilizando enzimas pertenecientes al ciclo de los ácidos tricarboxílicos regenera oxalacetato y luego por transaminación forma aspartato, que será utilizado como sustrato por la enzima arginosuccinato sintetasa. Por otro lado la arginina en la última reacción del ciclo forma ornitina y urea, reacción catalizada por la enzima arginasa. La urea es un producto de bajo peso molecular, muy soluble en agua que atraviesa fácilmente las membranas. La urea pasa a sangre y será depurada del plasma por filtración a nivel renal y excretado en orina.

Energética del ciclo de la urea: Para sintetizar un mol de urea se utilizan 2 ATP en la reacción catalizada por la carbamilfosfato sintetasa y 2 ATP en la reacción catalizada por la enzima arginosuccinatosintetasa. En la regeneración del fumarato a aspartato se produce un NADH que produce 3 ATP en la cadena respiratoria. Por lo tanto por cada mol de urea se gastan 4 ATP. Si se considera la regeneración del fumarato el gasto se reduce a un solo mol de ATP, ya que en paso de malato a oxalacetato se forma una molécula de NADH.

Déficit enzimáticos del ciclo de la urea: En general el déficit de cualquier enzima del ciclo de la

urea llevará a la acumulación de amoníaco en el organismo, cuya toxicidad es extrema especialmente para células del sistema nervioso. La toxicidad del amoníaco se debe a que se une al α-cetoglutarato formando glutamato, impidiendo el correcto funcionamiento del ciclo de Krebs. De allí que su toxicidad afecte especialmente a las células nerviosas que dependen casi exclusivamente del ciclo del ácido cítrico para la provisión de energía.

20.2.1 Otros metabolitos nitrogenados

Son innumerables los compuestos que tienen nitrógeno en su estructura: adrenalina, hemoglobina, creatina, nucleótidos, histamina, serotonina, etc. En orina se encuentran muchos de estos productos que son desechos de moléculas. Como se detalló la urea es el producto del catabolismo de los aminoácidos. Como consecuencia la excreción urinaria de urea aumentará en el caso de ingerirse dietas hiperproteicas y disminuirá con dietas pobres en proteínas. Otro producto nitrogenado de la orina es el ácido úrico, este compuesto deriva del catabolismo de las bases púricas de los ácidos nucleicos. Su excreción no es modificada significativamente por la ingesta de proteínas. Lo mismo sucede con la excreción urinaria de creatinina, metabolito nitrogenado que deriva de la fosfocreatina muscular. La fosfocreatina es un depósito de energía que aporta ésta en procesos de muy corta duración.

20.3. Formación de productos especializados a partir de aminoácidos

La Figura 20.7 muestra algunos de los numerosos productos que se forman a partir de aminoácidos.

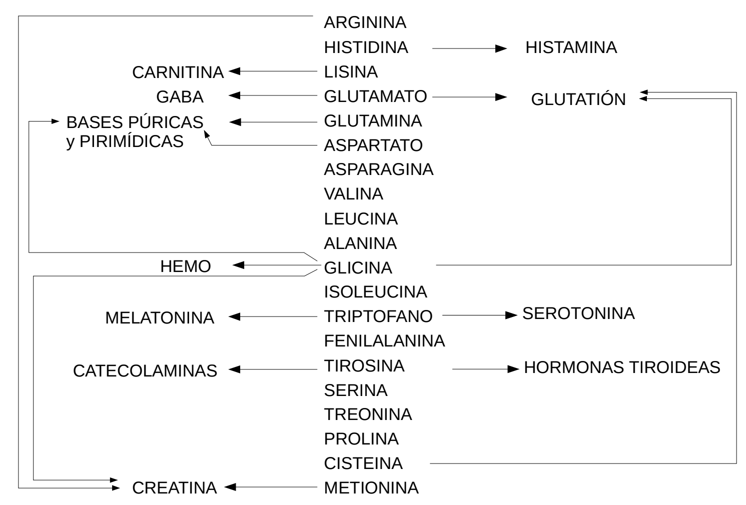


Figura 20.7: esquema de los principales productos sintetizados a partir de aminoácidos.

20.4. Histamina

La histamina se produce por la descarboxilación de histidina por acción de la histamina descarboxilasa, una enzima que tiene piridoxal fosfato como grupo prostético. La histamina es un estimulador de la secreción ácida del estómago, vasodilatador y constrictor del músculo liso bronquial. La enzima histamina N-metil transferasa inactiva la histamina por metilación formando

1-metil histamina al recibir un grupo metilo de la S-adenosil metionina, la que se transforma en S-adenosil-homocisteína, Figura 20.8.

HISTIDINA
histidina descarboxilasa
piridoxal-5-fosfato
CO_2
HISTAMINA
histidina N-metil transferasa
SAM
SAH
METIL HISTAMINA
O_2
H_2O_2
diaminoxidasa
IMIDAZOL-4-ACETALDEHÍDO

Figura 20.8: Síntesis e inactivación de la histamina.

Por otra parte la enzima diamino oxidasa descompone la histamina en imidazol acetaldehído con la participación de oxígeno formando peróxido de hidrogeno.Las histamina tiene varios tipos de receptores,todos asociados a proteínas G triméricas, algunos con Gs o otros con Gi. RH1: participan en la contracción de músculo liso, RH2: activa la secreción ácida del estómago, RH3: receptores en SNC y RH4: se hallan en tejidos periféricos.

20.5. Carnitina

La carnitina es una molécula necesaria para el ingreso de los ácidos grasos a la mitocondria previo al proceso de beta oxidación. En este proceso el acil CoA se transforma en acil carnitina por acción de carnitin acil transferasa y luego por una traslocasa es llevado al interior de la matriz mitrocondrial donde el acil carnitina es nuevamente transformado en acil CoA. La síntesis de carnitina comienza con la metilación de lisinas por una enzima metil transferasa, Figura 20.9. Esta enzima agrega a partir del S-adenosil metionina, metilos en el N de la cadena lateral de la lisina, formando sucesivamente N-metil, N,N-dimetil y N,N,N- trimetil lisina. Esta es hidroxilada por la trimetil lisina hidroxilasa en el carbono beta de la lisina para dar 3-hidroxi N,N,N-trimetil lisina. La enzima aldehído deshidrogenasa lo transforma en trimetilamoniobunoato y glicina. Finalmente el trimetil amonio butanoato por acción de la enzima butirobetaina hidroxilasa forma carnitina.

LISINA

COOH

$H_2N - C - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - NH_2$

H

SAM

metil transferasa

SAH

N-METIL-LISINA

COOH

$H_2N - C - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - NH(CH_3)$

H

SAM

metil transferasa

SAH

N,N-DIMETIL-LISINA

COOH

$H_2N - C - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - N(CH_3)_2$

H

SAM

metil transferasa

SAH

N,N,N-TRIMETIL-LISINA

COOH

$H_2N - C - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - N(CH_3)_3^+$

H

trimetil lisina hidroxilasa

N,N,N-TRIMETIL-HIDROXILISINA

COOH

$H_2N - C - CH - CH_2 - CH_2 - CH_2 - N(CH_3)_3^+$

H OH

aldehído deshidrogenasa

NADH

NAD

GLICINA

COOH

$H_2N - C - H$

H

TRIMETILAMONIOBUTANOATO

$COOH - CH_2 - CH_2 - CH_2 - N(CH_3)_3^+$

butirobetaina hidroxilasa

CARNITINA

$COOH - CH_2 - CH - CH_2 - N(CH_3)_3^+$

OH

Figura 20.9. Síntesis de carnitina a partir de lisina

20.6. Hemo

El grupo hemo se sintetiza a partir del aminoácido glicina, la ruta metabólica para su síntesis así como el proceso de degradación y excreción se desarrolla en detalles en el capítulo de bioquímica de los tejidos. Brevemente, a partir de glicina y succinil CoA se forma ácido delta-aminolevulínico, Figura 20.10.

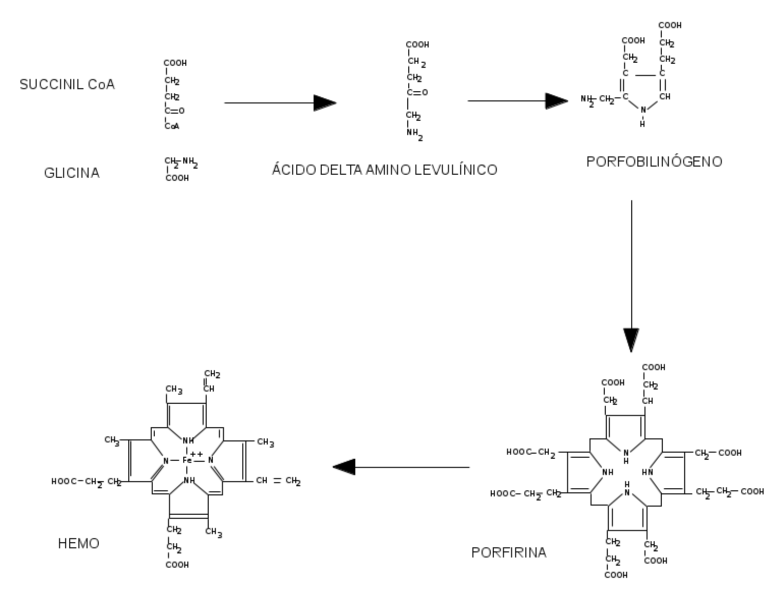


Figura 20.10. Breve descripción de la síntesis del grupo hemo a partir de glicina

Dos moléculas de éste último se unen para formar un pirrol conocido como porfobilinógeno. Posteriormente cuatro de estas moléculas se unen para formar un tetrapirrol cíclico conocido como porfirinas, de las cuales existen diferentes tipos que no se detallan en esta sección del libro. El pasaje por diferentes tipos de porfirinas culmina con la formación del grupo hemo, el cual luego recibe el agregado de hierro por la enzima ferroquelatasa, y se une a moléculas de globina para dar origen a la hemoglobina. Con otras proteínas forma otras hemoproteínas como los citocromos.

20.7. Síntesis de serotonina

La serotonina es un neurotransmisor producido a partir de triptofano. Este aminoácido es hidroxilado en el anillo aromático para formar 5-hidroxitriptofano por acción de la enzima triptofano-5-hidroxilasa dependiente de oxígeno y tetrahidrobiopterina, para formar hidroxitetrahidrobiopterina. El 5-hidroxitriptofano es luego descarboxilado por la enzima triptofano descarboxilasa dependiente de piridoxal fosfato para dar 5-hidroxitriptamina o serotonina, Figura 20.11. La serotonina se inactiva luego por acción de la enzima monoamina oxidasa FAD dependiente que forma 5-hidroxi indolacetaldehído con liberación de amoníaco, el que es oxidado por acción de la aldehído deshidrogenasa a ácido-5-hidroxindolacético. Este último se metila con la participación de S-adenosil metionina y la enzima metil transferasa para dar ácido-5-metoxindolacético, que es el producto inactivo y de eliminación de la serotonina.

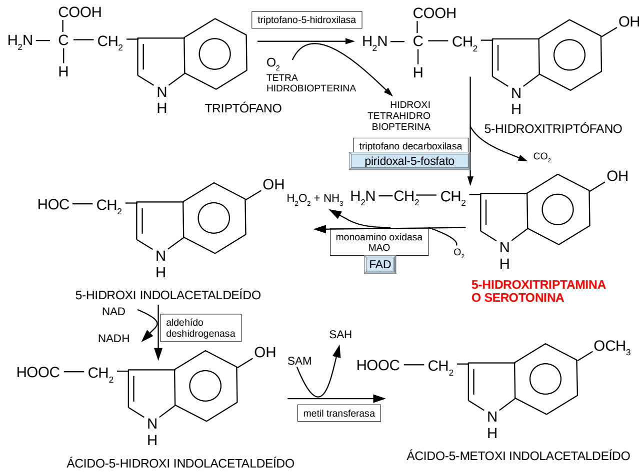


Figura 20.11. Síntesis y degradación de la serotonina

20.8. Síntesis de melatonina

La melatonina se sintetiza a partir del triptófano y los detalles del proceso metabólico completo, así como sus efectos se verá en el capítulo de sistema endocrino. Brevemente, a partir del triptofano por la triptofano hidroxilasa se forma 5-hidroxitriptofano que es luego descarboxilado por la 5-hidroxitriptofano descarboxilasa para dar serotonina. La serotonina es acetilada utilizando acetil CoA por acción de la enzima serotina N-acetil transferasa para dar N-acetil serotonina, la que luego con la participación de S-adenosil metionina (SAM) genera S-adenosil homocisteína y melatonina en reacción catalizada por la enzima N-acetil serotonina-O-metil transferasa, Figura 20.12.

TRIPTÓFANO
5-HIDROXITRIPTÓFANO
HIDROXI TETRAHIDRO BIOPTERINA
triptofano decarboxilasa
piridoxal-5-fosfato
CO_2
SEROTONINA
Acetil CoA
serotonin N-acetil transferasa
CoA
SAH
SAM
N-acetiserotonin O-metiltransferasa
MELATONINA
N-ACETIL SEROTONINA

Figura 20.12. Síntesis de melatonina a partir de triptofano

20.9. Síntesis de catecolaminas

Las catecolaminas son hormonas producidas por la glándula suprarrenal con acciones metabólicas diversas y también actúan como neurotransmisores. Dentro de las catecolaminas tenemos a la adrenalina y la noradrenalina también conocidas como epinefrina y norepinefrina.

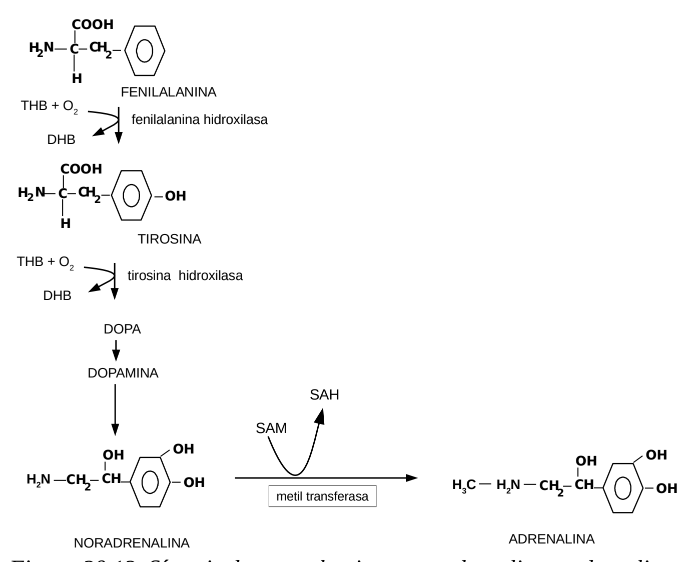


Figura 20.13. Síntesis de catecolaminas: noradrenalina y adrenalina

Las catecolaminas se sintetizan a partir de la fenilalanina y la tirosina y su metabolismo completo se desarrolla en el capítulo de sistema endocrino, Figura 20.13. Brevemente describimos que la fenilalanina se transforma en tirosina por acción de la enzima fenilalanina hidroxilasa dependiente de tetrahidrobioterina y oxígeno que genera como consecuencia dihidrobioterina. La tirosina es luego transformada en dihidroxifenilalanina o dopa, en dopamina y luego en la primer

catecolamina, la noradrenalina. Luego esta por un mecanismo de metilación SAM dependiente forma adrenalina..

20.10. Hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas se sintetizan a partir del aminoácidos tirosina dentro de una proteína conocida como tiroglobulina. El proceso completo de síntesis se desarrolla en el capítulo de sistema endocrino, hormonas tiroideas. Brevemente hay dos tipos básicos de hormonas tiroideas: la 3,5,3',5'-tetrayodotironina o T4 y la 3,5,3'-triyodotironina o T3, ambas sintetizadas a partir de tirosina por agregado de ioduro y reordenamiento molecular, Figura 20.14.

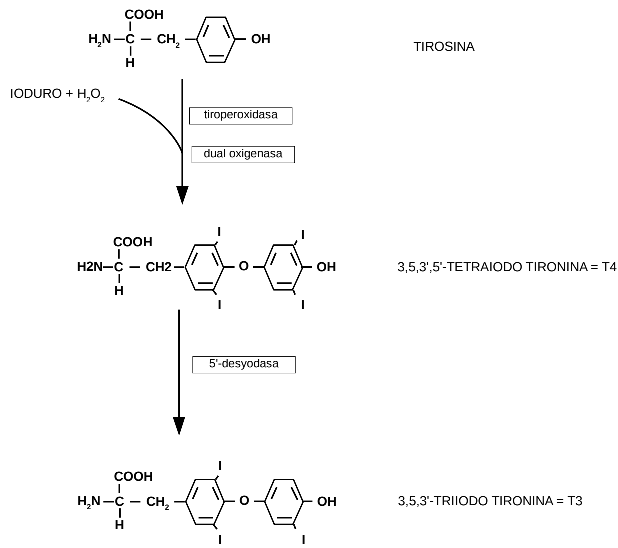


Figura 20.14. Breve detalle de síntesis de T4 a partir de tirosina y T3 a partir de T4

20.11. Creatina

La creatina en su forma fosforilada fosfocreatina es un fosfágeno. Así se llaman los compuesto que contiene fosfato unido a través de enlaces macroérgicos siendo una fuente inmediata de energía. La fosfocreatina juega un rol importante en el aporte de energía en el músculo principalmente.

Figura 20.15. Síntesis de creatina, creatina fosfato y creatinina.

Se sintetiza a partir de arginina y lisina formándose ornitina y guanidoacetato, por acción de la enzima arginina lisina transamidinasa, reacción que ocurre en el riñón, Figura 20.15 .

El guanido acetato es metilado en una reacción catalizada por la guanido acetato metiltransferasa que utiliza S-adenosil metionina y ATP para dar fosfocreatina. La fosfocreatina participa de una reacción reversible en que puede dar un fosfato del ADP para dar creatina y ATP. De manera no enzimática puede deshidratarse y desfosforilarse dando creatinina, producto que se excreta por orina. La velocidad de excreción de esta creatinina por orina es utilizado como método para la medida de la velocidad de filtración glomerular.

20.12. Síntesis de S-adenosil metionina

Las S-adenosil metionina es un compuesto que se comporta como donante de grupos metilos, en reacciones catalizadas por enzimas de la familia de las metil transferasas. Cuando la S-adenosil metionina cede un grupo metilo se transforma en S-adenosin homocisteína, la que luego se disocia en homocisteína y adenosina por acción de la enzima S-adenosin homocisteína hidrolasa, Figura 20.16. La homocisteína es transformada en metionina por la metionina sintetasa, enzima que utiliza 5-metiltetrahidrofolato como dado de grupos metilos, el que se transforma en tetrahidrofolato

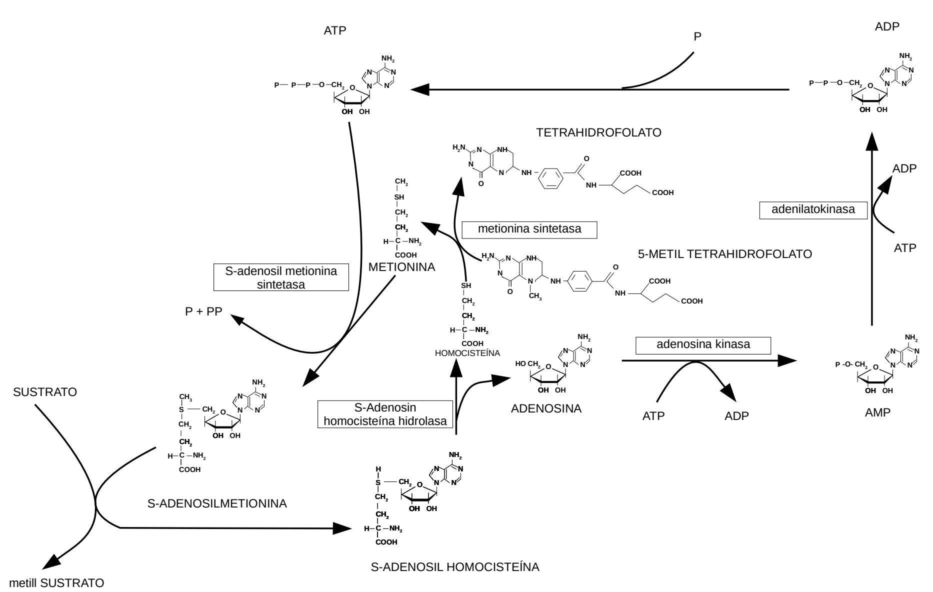


Figura 20.16. Síntesis y utilización de la S-adenosil homocisteína en reacciones de metilación.

Luego la adenosina es transformada en AMP y luego en ADP con la utilización de ATP por acción de las enzimas adenosina kinasa y adenilato kinasa, respectivamente. El ADP se regenera a ATP en la fosforilación oxidativa. Finalmente la metionina y el ATP se unen para dar S-adenosil metionina con liberación de fosfato y pirofosfato en una reacción catalizada por la enzima S-adenosil metionina sintetasa. La S-adenosil metionina participa en numerosas reacciones de metilación, entre ellas la síntesis de carnitina, metil histamina, catecolaminas y en procesos de metilación de histonas y ADN.

20.13. Síntesis de glutatión

El glutatión es un tripéptido formado por glutamato, cisteína y glicina que participa en numerosos procesos. Lo representamos habitualmente con las siglas GSH y lo llamamos glutatión reducido. El glutamato se liga a la cisteína por un enlace peptídico que involucra el carboxilo de la cadena lateral del glutamato y la reacción es catalizada por la enzima gamaglutamil cistein sintetasa, Figura 20.17. En la reacción se obtiene el gamaglutamil cisteína el que con la adición de glicina forma glutatión. La reacción es catalizada por la glutatión sintetasa.

$H_2N-CH(COOH)-CH_2-CH_2-COOH$ GLUTAMATO

$H_2N-CH(CH_2-SH)-COOH$ CISTEÍNA

gama-glutamil cistein sintetasa

$H_2N-CH(COOH)-CH_2-CH_2-CO-HN-CH(CH_2-SH)-COOH$ γ-GLUTAMIL CISTEÍNA

glutation sintetasa

H_2N-CH_2-COOH GLICINA

$H_2N-CH(COOH)-CH_2-CH_2-CO-HN-CH(CH_2-SH)-CO-HN-CH_2-COOH$ GLUTATIÓN

Glu-Cis-Gli

Figura 20.17. Síntesis de glutatión. Glu, Cis y Gli representan a los aminoácidos glutamato, cisteína y glicina, respectivamente

El glutatión participa activamente en el proceso de control del estrés oxidativo es clave, siendo utilizado por la enzima glutatión peroxidasa en la que el peróxido de hidrógeno, un agente oxidante, es transformado en agua. En estas reacciones el glutatión es oxidado formando un dímero unido por puentes disulfuro, al que representamos con GSSG y lo llamamos glutatión oxidado. La recuperación del glutatión reducido se hace por medio de la enzima glutatión reductasa que utiliza NADPH, Figura 20.18.

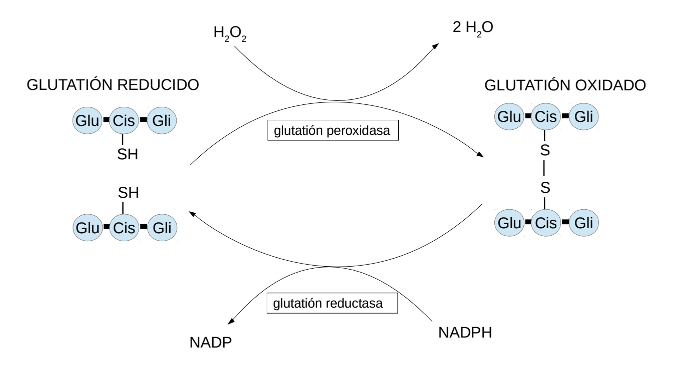


Figura 20.18. Utilización del glutatión en la eliminación de peróxido de hidrógeno

20.14. Síntesis de GABA

El ácido gama-amino butírico (GABA) es un neurotransmisor aminoacidérgico. Su síntesis se realiza a partir de glutamato por descarboxilación catalizada por la enzima glutamato descarboxilasa, que es dependiente de vitamina B6 o piridoxina, por utilizar en el proceso el grupo prostético piridoxal fosfato. El GABA es luego retransformado a glutamato utilizando alfa-cetoglutarato y la enzima 4-aminobutirato amino transferasa que genera semialdehído succínico. Este último es oxidado a succinato por la semialdehído deshidrogenasa. El succinato luego puede ser reconvertido a alfa-cetoglutarato por la enzimas del ciclo de Krebs, Figura 20.19.

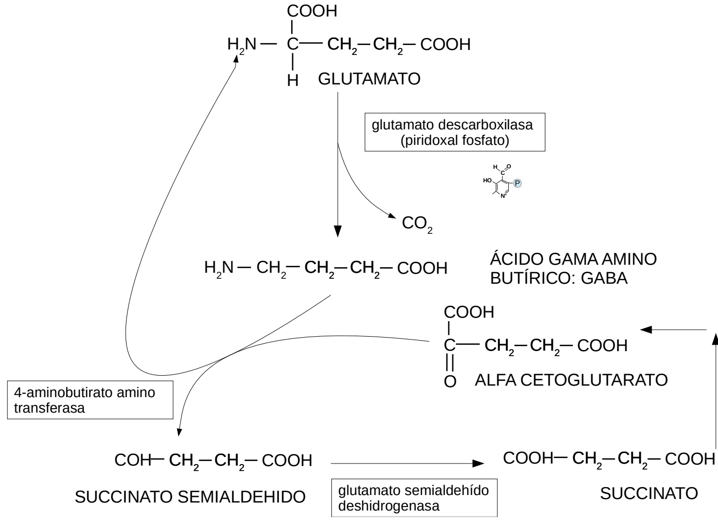


Figura 20.19. Síntesis y reconversión de GABA

20.14.1 Síntesis de bases pirimídicas

La síntesis de ADN y ARN así como la de numerosas moléculas de importancia en la célula requieren de la presencia de nucleótidos de purinas y pirimidinas. Recordemos que un nucleótido es una molécula formada por una pentosa que puede ser desoxirribosa o ribosa, entre uno y tres grupos fosfato y una base nitrogenada, la que puede ser púrica o pirimídica. Dentro de las bases pirimídicas contamos a la timina (T), citosina (C) y uracilo (U). Estas bases formarán nucleótidos de diferente composición por ejemplo la citidina trifosfato (CTP). Sin embargo para la síntesis de ADN se requieren nucleótidos donde la pentosa es desoxirribosa. Así, se deben sintetizar en la célula los desoxinucleótidos dTTP y dCTP. Por otro lado la síntesis de ARN requiere nucleótidos trifosfato, en los cuales la pentosa es ribosa. Los nucléotidos indispensables para la síntesis de ARN son UTP y CTP.

Brevemente, la síntesis de la bases pirimídicas se inicia a partir de glutamina, dióxido de carbono y ATP que forman carbamil fosfato, Figura 20.20. Luego por una serie de reacciones que se describirán más adelante se forma un intermediario de esta ruta que es el orotato. A este compuesto se agrega la pentosa a partir de la 5-fosforibosil-1-difosfato, proveniente de la vía de las pentosas. En una serie de reacciones se forman en primer lugar el UTP y CTP y luego el

dTTP y dCTP

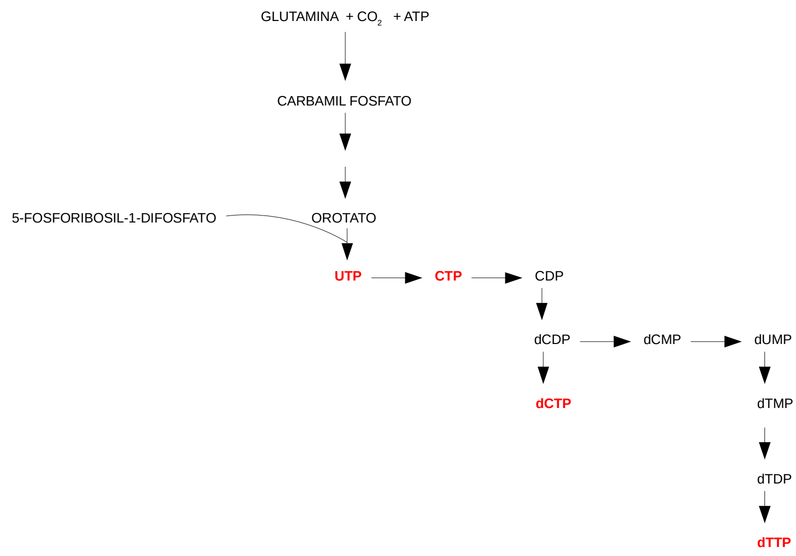


Figura 20.20. Esquema básico de formación de los nucleótidos de pirimidinas (UTP y CTP) y los desoxinucléotidos de pirimidinas (dCTP y dTTP)

En detalle la formación de los nucleótidos de bases pirimidícas comienza con la reacción catalizada por la carbamilfosfato sintetasa citosólica que a partir de glutamina, dióxido de carbono y ATP forma glutamato y el principal producto de esta reacción que es el carbamil fosfato, Figura 20.21. Luego el carbamil fosfato se liga al aspartato formando carbamilaspartato en una reacción catalizada por la misma enzima, la que también cataliza la tercer reacción en que el carbamil aspartato se cicla para formar dihidroorotato. El dihidroorotato es oxidado a ácido orótico con la utilización de una quinona como aceptor de hidrógenos, en reacción catalizada por la dihidroorotato deshidrogenasa. En la reacción siguiente, el orotato se condensa con una molécula de 5-fosforribosil-1-difosfato para formar un nucleótido monofosfato, la orotidina monofosfato. Luego con la participación de la enzima uridina monofosfato sintetasa se forma UMP por pérdida de un dióxido de carbono. La acción sucesiva de las enzima UMP kinasa y UDP kinasa, con aporte de fosfato a partir del ATP forman respectivamente el UDP y el UTP.

El UTP continua el proceso de síntesis de nucleótidos de bases pirimídicas, formando en primer término CTP, Figura 20.22. Para esta reacción se utiliza glutamina y ATP que forman glutamato y CTP en una reacción catalizada por la CTP sintetasa. De esta manera se obtiene el segundo nucleótido trifosfato de pirimidina. A partir del CTP se forma CDP cediendo un grupo fosfato al ADP para forma ATP en una reacción catalizada por la enzima nucleósido difosfato kinasa. En la reacción siguiente el CDP es reducido en el carbono 2' de la ribosa para formar el 2'-desoxi citidina difosfato (dCDP). En esta reacción el poder reductor es aportado por la proteína tiorredoxina. El dCDP es fosforilado utilizando ATP y la enzima nucleósido difosfato kinasa para formar el dCTP, un desoxinucléotido de pirimidina indispensable para la formación de ADN.

Por otra parte el dCDP formado cede un fosfato al ADP para forma ATP y dCMP en una

reacción catalizada por la nucleósido difosfato kinasa.

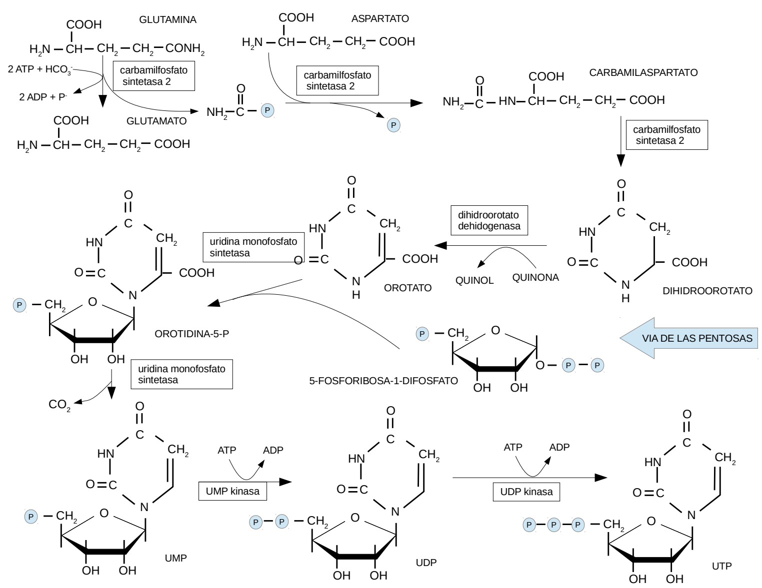


Figura 20.21. Síntesis de UTP a partir de sus precursores.

A continuación el dCMP es desaminado para formar dUMP, en una reacción que utiliza agua y libera amoníaco, catalizada por la dCMP deaminasa. El dUMP formado se transforma de dTMP por la enzima timidilato sintetasa que utiliza ácido fólico como dador de metilo. Luego el dTMP se fosforila utilizando ATP en dos pasos sucesivos para dar dTDP y dTTP, siendo este último imprescindible para la formación de ADN.

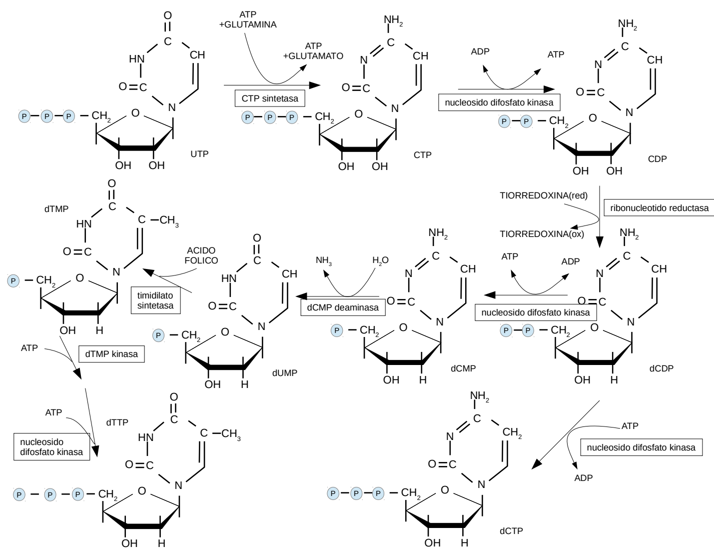


Figura 20.22. Síntesis de CTP, dCTP y dTTP a partir de UTP

20.15. Síntesis de bases púricas

Las bases púricas adenina (A) y guanina (G) se forman por una compleja vía que se describe en breves detalles, Figura 20.23. La síntesis comienza con la 5-fosforribosil-1-difosfato que aporta un grupo fosfato y una pentosa como partes fundamentales de los nucléotidos. A continuación sobre el carbono 1 de la pentosa se agregan sucesivamente átomos de carbono y nitrógeno provenientes de la glutamina, glicina, aspartato. ácido fólico y dióxido de carbono, obteniéndose así el primer nucleótido de purina, la inosina monofosfato (IMP). A partir del IMP se derivan la síntesis del ATP y dATP y por otro lado la síntesis del GMP y el dGMP.

El IMP se transforma en AMP y luego en ADP. A partir del ADP se forma el ATP y por otro lado el dADP, el que luego forma dATP.

Por otro lado el IMP puede transformarse en xantina monofosfato (XMP), la que luego da GMP y GDP. A partir del GDP se puede formar el GTP o bien por reducción de la pentosa formar dGDP el que luego forma dGTP.

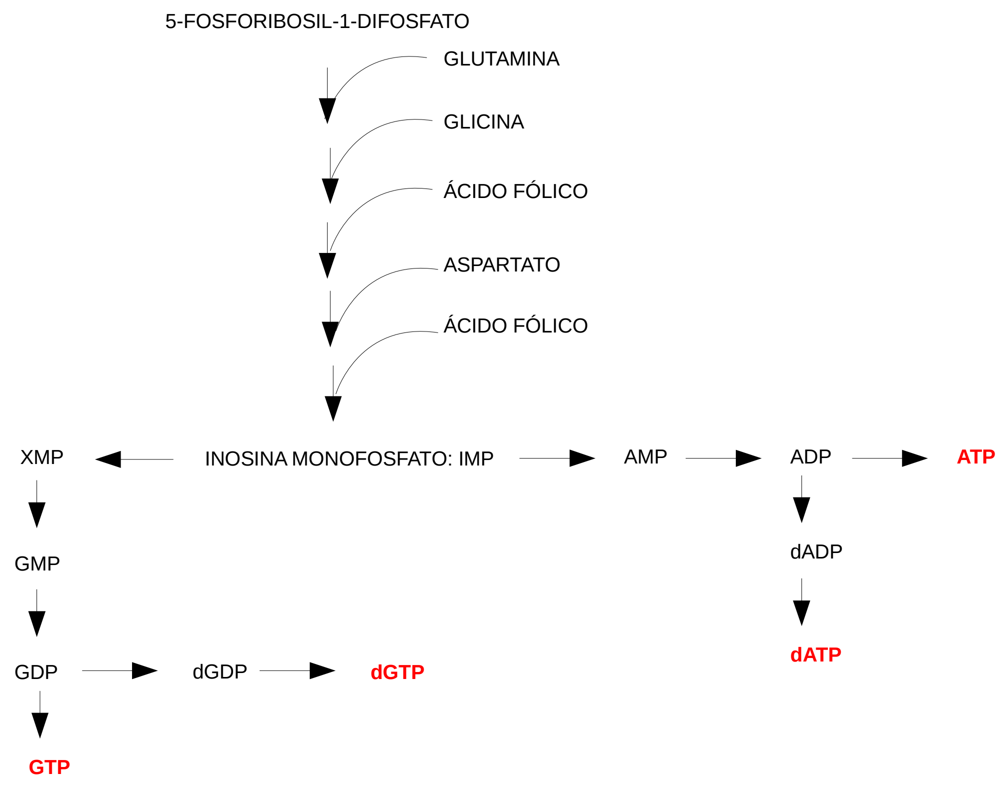


Figura 20.23. Esquema de síntesis de los nucleótidos de purina (GTP y ATP) y los desoxinucleótidos correspondientes (dATP y dGTP)

20.16. Práctica

[324]). Nombre el sustrato y la enzima de una reacción de la síntesis de la urea en la cual se utilice ATP.

[325]). ..... La transaminación es un proceso irreversible porque las enzimas que catalizan la reacción utilizan fosfato de piridoxal como coenzima.

[326]). La transaminación requiere:

a- Un aminoácido y pirofosfato de tiamina.
b- Un aminoácido y un cetoácido.
c- Un cetoácido y biotina.
d- a + b.
e- Ninguna de las anteriores.

[327]). Nombre el sustrato y una enzima de una reacción de la síntesis de la urea en la cual se utilice dióxido de carbono.

[328]). ..... La transaminación requiere de la presencia de un cetoácido como sustrato porque el grupo amino del cetoácido es transferido al aminoácido.

324. Citrulina, arginosuccinato sintetasa
325. D
326. b
327. amonio, dióxido de carbono, ATP, carbamilfosfato sintetasa
328. C

[329]). La síntesis de urea necesita:
a- Glutamato y ATP.
b- Aspartato y glucosa.
c- ATP y urea.
d- a + b
e- Todas las anteriores.

[330]). Nombre el producto y la enzima de una reacción de la síntesis de la urea en la cual se utilice ornitina.

[331]). ..... La transaminación requiere de la presencia de un aminoácido como sustrato porque el grupo amino es transferido desde el cetoácido al aminoácido.

[332]). El ciclo de la urea necesita:
a- Fosfato de piridoxal.
b- ATP y ureasa.
c- ATP y aspartato.
d- a + b.
e- Todas las anteriores.

[333]). Nombre el producto y la enzima de una reacción de la síntesis de la urea en la cual se utilice aspartato.

[334]). ..... La transaminación requiere de la presencia de biotina porque la biotina es la coenzima de las transaminasas.

[335]). La síntesis de urea requiere:
a- ATP y carbamil fosfato.
b- ATP y aspartato.
c- ATP y ornitina.
d- a + b.
e- todas las anteriores.

[336]). Nombre el sustrato y la enzima de una reacción de la síntesis de la urea en la cual se produce urea.

[337]). ..... La transaminación es un proceso reversible porque las enzimas que catalizan la reacción utilizan pirofosfato de tiamina como coenzima.

[338]). La transaminación requiere:
a- Un cetoácido y fosfato de piridoxal.
b- Un aminoácido y pirofosfato de tiamina.
c- Un cetoácido y biotina.
d- a + b.
e- Ninguna de las anteriores.

[339]). ¿Cuál es la vía de excreción de la urea y del metabolismo de qué compuestos depende?

[340]) ..... La urea se sintetiza en el hígado porque el amoníaco es más tóxico.

[341]). Depende fundamentalmente de la ingesta de proteínas:
a- Excreción urinaria de creatinina.
b- Excreción urinaria de urea.
c- Excreción urinaria de ácido úrico.

---

329. a
330. citrulina, ornitin transcarbamilasa
331. C
332. c
333. arginosuccinato, arginosuccinato sintetasa
334. E
335. e
336. arginina, arginasa
337. C
338. a
339. urinaria, aminoácidos
340. B
341. b

d- a + b.
e- a + c.

[342]). ¿Cuál es la vía de excreción de la creatinina y de qué compuesto deriva?

[343]). ..... La creatinina tiene nitrógeno en su estructura porque se forma como producto de la hidrólisis de la arginina por la arginasa.

[344]). No está estrictamente relacionada con la ingesta la:
a- Excreción urinaria de creatinina.
b- Excreción urinaria de urea.
c- Excreción urinaria de ácido úrico.
d- a + b.
e- a + c

[345]). Cuál es la vía de excreción del ácido úrico y del metabolismo de qué compuestos deriva?

[346]). ..... El ácido úrico es metabolito de la fosfocreatina muscular porque la fosfocreatina no se puede metabolizar por otra vía.

[347]). La excreción urinaria de urea depende de:
a- La ingesta de proteínas.
b- La ingesta de lípidos.
c- La ingesta de aminoácidos.
d- a + b.
e- a + c.

[348]). ¿Qué órgano produce la urea y en qué situaciones se encuentra mayor excreción urinaria?

[349]). ..... Cuando aumenta la ingesta proteica aumenta la excreción de urea por orina porque la urea es el producto final del metabolismo de las cadenas carbonadas de los aminoácidos.

[350]). La excreción de urea por orina no está relacionada con:
a- El metabolismo del grupo amino de los aminoácidos.
b- El metabolismo de las bases púricas.
c- El metabolismo de la creatina fosfato.
d- a + b.
e- b + c.

[351]). De qué tejido proviene la creatinina y a partir de que sustancia se origina?

[352]). ..... La urea se excreta por orina porque se sintetiza utilizando el nitrógeno de las bases púricas.

[353]). Contienen nitrógeno en su estructura:
a- Urea y glucosa.
b- Acilgliceroles y creatinina.
c- Ácido úrico y urea.
d- Creatinina y colesterol.
e- Urea y colesterol.

[354]). ..... El grupo amino de los aminoácidos se excreta como urea porque antes de ingresar al ciclo de la urea el grupo amino debe ser transferido al a-cetoglutarato.

---

342. urinaria, bases púricas
343. C
344. e
345. urinaria, creatina
346. E
347. e
348. hígado, dieta hiperproteica
349. C
350. e
351. muscular, creatinafosfato.
352. C
353. c
354. B

[355]). ..... El α-cetoglutarato recibe los grupos amino de la mayoría de los aminoácidos porque el α-cetoglutarato se transforma en glutamato.

[356]). ..... Las transaminasas transfieren el grupo amino de los aminoácidos al α-cetoglutarato porque estas enzimas tienen al pirofosfato de tiamina como coenzima.

[357]). El ciclo de la urea:
- a- Forma una molécula de urea cada dos aminoácidos.
- b- Ocurre en la mitocondria.
- c- Ocurre en el citosol.
- d- Ocurre en el hígado.
- e- Todas son correctas.

[358]). El ciclo de la urea:
- a- Necesita el aporte de ATP.
- b- Recibe nitrógenos a partir del carbamil fosfato.
- c- Ocurre en el hígado.
- d- a + b.
- e- Todas son correctas.

[359]). El ciclo de la urea produce una molécula de urea:
- a- Cada dos aminoácidos que se transaminan.
- b- Requiere ATP.
- c- Tiene arginina como intermediario.
- d- a + b.
- e- Todas.

[360]). La inhibición de la enzima .... producirá acumulación de arginosuccinato y disminución de los niveles de ....

[361]). La inhibición de arginasa producirá acumulación de .... y disminución de los niveles de ....

[362]). La inhibición de la ....del ciclo de la urea producirá aumento de la concentración de................ y disminución de los niveles de citrulina.

[363]). ...... Un déficit de la enzima ornitintranscarbamilasa produce acumulación de urea porque esta enzima cataliza la reacción de arginina a urea.

[364]). ..... Un déficit congénito de la enzima carbamilfosfato sintetasa producirá acumulación de amoníaco porque esta enzima produce la transformación de ornitina en citrulina.

[365]). ..... Un déficit de la enzima arginasa producirá acumulación de arginina porque esta enzima cataliza la transformación de citrulina en arginina.

[366]). El ciclo de la urea:
- a) Tiene parte de sus enzimas en la matriz mitocondrial .
- b) Tiene parte la las enzimas en el citosol.
- c) a + b
- d) ninguna.

[367]). ..... Durante la transaminación se forma urea porque las transaminasas utilizan como coenzima el

---

355. B
356. C
357. e
358. e
359. e
360. arginosuccinato liasa, arginina
361. arginina, urea y ornitina
362. ornitintranscarbamilasa, ornitina y carbamil fosfato
363. E
364. C
365. C
366. c
367. D

pirofosfato de tiamina.
[368]). V - F. La urea es un compuesto insoluble en agua.

368. F.

21. METABOLISMO DE ÁCIDOS NUCLEICOS Y SÍNTESIS PROTEICA

21.1. Ciclo celular

Una célula que sufre división celular tiene un ciclo celular el que se divide en cuatro fases: G1, S, G2 y división celular. Durante la fase G1 la células se desarrolla y se prepara para una fase de especialización a la que llamamos Go o bien para duplicar su ADN y luego dividirse.

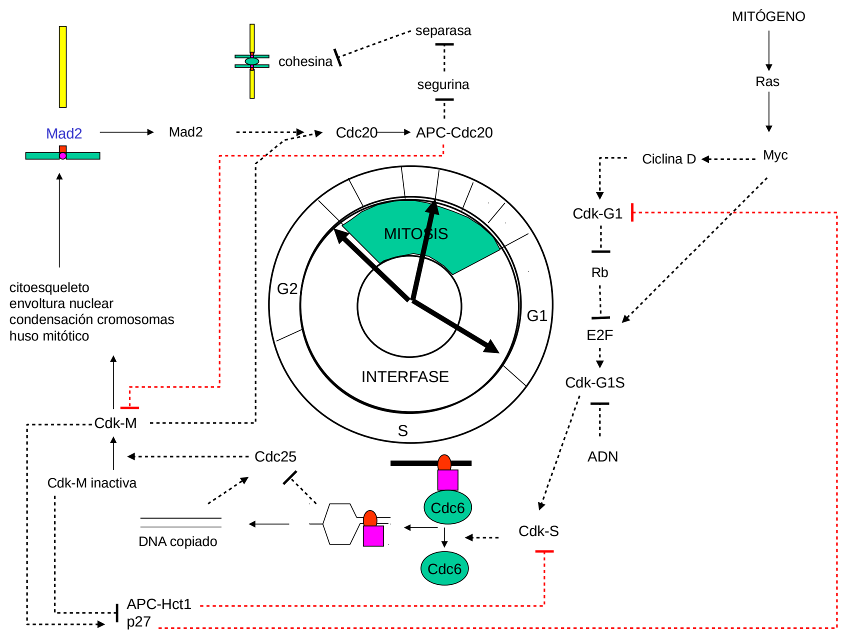


Figura 21.1. Breve descripción del control del ciclo celular. En flechas negras se muestran las acciones que actúan en primer término y en rojo las que se van activando con el progreso del ciclo.



En el ciclo celular actúan de manera secuencial numerosos factores. Los más importantes son proteínas conocidas como ciclinas, kinasas dependientes de ciclinas (Cdk) y proteínas del ciclo de división celular (Cdc). En la Figura 21.1 se muestra brevemente este complejo proceso. En primer lugar el ciclo celular es impulsado por factores externos a la célula que llamamos mitógenos. Estos mitógenos a través de proteínas de control del ciclo como son Ras y Myc, activan la ciclinaD que se encarga de activar Cdk-G1, la kinasa dependiente de ciclina G1, la que activará luego de inhibir a la proteína Rb a la kinasa Cdk-G1S. Esta kinasa no se tornará activa hasta que la célula haya crecido lo suficiente como para que la proporción de ADN haya crecido respecto del volumen celular. En esta situación Cdk-G1S activará a Cdk-S, kinasa ligada a ciclina S, que libera proteínas que bloquean la duplicación del ADN y comienza así la síntesis de ADN formándose horquillas de duplicación. Mientras haya zonas de duplicación del ADN se mantendrá inhibida la proteína Cdc25, la que se activará cuando todo el ADN se halle formando dobles hebras por haber

finalizado la duplicación del mismo. En tal situación Cdc25 activará la ciclina M unida a Cdk. Esta última mantenía inhibida dos proteínas APC-hct1 y p27 mientras estaba inactiva. Al activarse la ciclina M las proteínas mencionadas se activan e inhiben las ciclinas G1 y S. Por su parte Cdk-M desencadena el proceso de disolución de membrana nuclear, formación de huso mitótico y unión de los microtúbulos a los centríolos de los cromosomas. En tal situación se liberan las proteínas Mad2 que con Cdc20 activan un complejo que involucrando en su acción a varias proteínas: segurina, separasa y cohesina, permiten que los cromosomas se separen migrando a sus polos, para que luego se produzca la citocinesis y finalice la división celular.

21.2. Apoptosis

La progresión a la fase S del ciclo celular depende que se active la ciclina Cdk-G1S. Ésta se activará por acción de la proteína E2F si la relación ADN ha descendido por aumento del volumen celular.

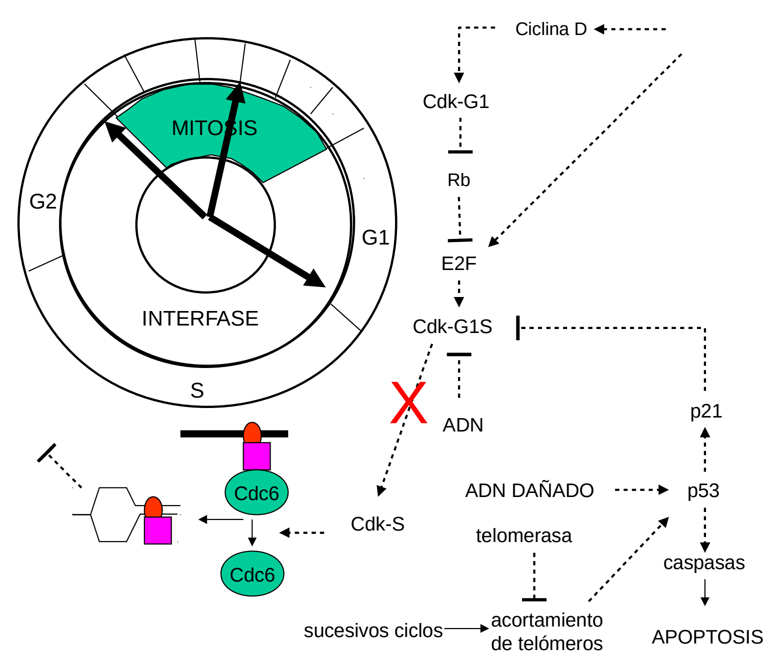


Figura 21.2. Detenimiento del progreso a fase S del ciclo celular por daño del ADN o acortamiento de telómeros.

Si el ADN se ha dañado en pasos previos o los telómeros de los cromosomas se han acortado esto activa dos proteínas p53 y p21 que inhiben la acción de Cdk-G1S y el paso a la fase S del ciclo. Por otra parte p53 activa enzimas conocidas como caspasas que desencadenan el proceso de apoptosis, Figura 21.2.

21.3. Duplicación del ADN

La duplicación del ADN ocurre en la fase S del ciclo si se dieron las condiciones para que la ciclina S se active. Si se dio dicha condición, se producirá la replicación o duplicación del ADN que determina que a partir de una se formen dos moléculas idénticas de ADN en las que cada una retiene una hebra de la molécula que le dio origen. Debido a que durante el proceso se mantiene en cada molécula la mitad de la misma utilizada como molde se dice por esta razón que la duplicación es semiconservativa, Figura 21.3 .

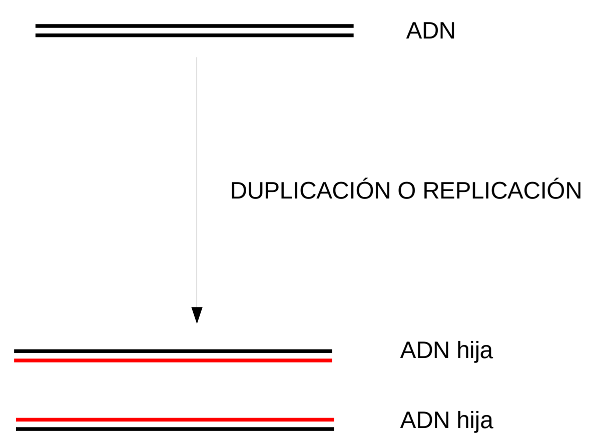


Figura 21.3. Duplicación semiconservativa del ADN

21.4. Enzimas de la duplicación

Durante la duplicación intervienen numerosas enzimas. Una propiedad importante a tener presente es que estas enzimas al participar en el proceso se van desplazando sobre la hebra molde de ADN en sentido 3'->5' y como consecuencias sintetizan una nueva hebra en sentido 5'->3', Figura 21.4.

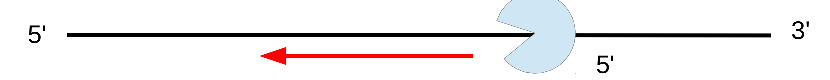


Figura 21.4. Sentido de movimiento de las enzimas involucradas en la duplicación del ADN.

Las enzimas involucradas en el proceso de duplicación así como otras proteínas accesorias son innumerables. Sin embargo, explicaremos el proceso involucrando un número reducidas de ellas para comprender el tema.

El proceso de duplicación puede dividirse en etapas:

1- separación de las hebras, realizadas por las helicasas

2- formación del ARN iniciador o primer, realizado por una RNA polimerasa llamada primasa

3- síntesis de ADN a continuador del primer realizado por la DNA polimerasa.

4- eliminación del primer y síntesis del ADN llevado a cabo por una DNA polimerasa con actividad ribonucleasa.

5- unión de los fragmentos por la ADN ligasa

6- eliminación de tensiones moleculares por las topoisomerasas

7- reparación de telómeros por la telomerasa.

Las helicasas son enzimas que desestabilizan los puentes de hidrógeno entre bases nitrogenadas de pares de base de hebras complementarias. De esta manera forman una burbuja o ampolla de duplicación, la que contiene dos horquillas. La burbuja es la zona donde ya no existen los puentes de hidrógeno y las horquillas son zonas donde se halla un sector que tiene puentes de hidrógeno y otro que no, Figura 21.5.

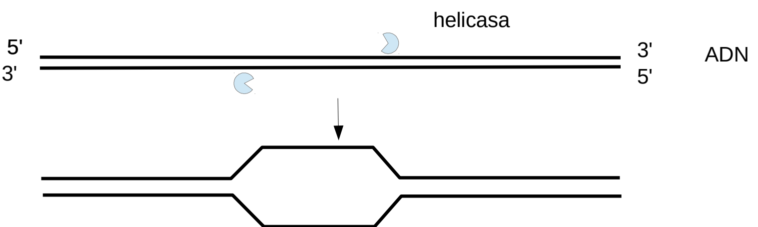


Figura 21.5. Acción de las helicasas. Se muestra la formación de la ampolla de duplicación mostrando a izquierda y derecha de ella las dos horquillas de duplicación.

La primasa se ubicará en la ampolla de duplicación y desplazándose en sentido 3' a 5' de la hebra molde comenzará a sintetizar una cadena de ARN complementario al molde de un número reducido de nucleótidos. En este proceso utiliza nucleótidos trifosfato incorporando a la cadena de ARN un nucleótido monofosfato, por lo que libera pirofosfato, Figura 21.6.

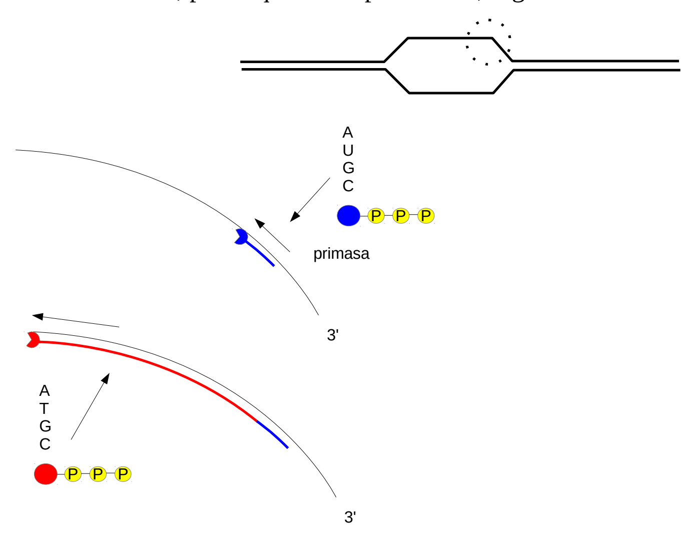


Figura 21.6. En la figura superior se muestra una ampolla de duplicación y abajo se amplia una zona marcada por un círculo de línea de puntos. En la parte inferior se muestra la acción de la primasa que utiliza nucleóticos trifosfato (en azul) y luego la acción de la ADN polimerasa que utiliza desoxinucleótidos trifosfato (en rojo).

A continuación de la incorporación de una cadena complementaria de ribonucleótidos, conocida como primer o ARN iniciador, una enzima que utiliza desoxinucleótidos trifosfato, la ADN

polimerasa comenzará a incorporar desoxinucleótidos formando una doble hebra complementaria de ADN, la que queda en ese sector con una porción de ARN en el extremo 5' de la hebra recién sintetizada. Este proceso ocurrirá en las dos hebras de la molécula de ADN. Cuando se produce la ampliación de la ampolla los sectores de simple hebra que se crean hacia el extremo 5' del molde son llenados por la ADN polimerasa de manera continua formando lo que se llama la hebra continua o adelantada. Contrariamente, desde el sitio de iniciación hacia el extremo 3' del molde se irá formando la doble de hebra de a segmentos que comienzan con una porción de ARN y una de ADN formado por las misma enzimas y que se conocen como fragmentos de Okazaki. Esta parte de la molécula que se duplica de a fragmentos se conoce como hebra retrasada o rezagada, Figura 21.7. La ampliación de la ampolla y progreso de la duplicación va generando tensiones en la molécula, las que son eliminadas por la acción de proteínas llamadas topoisomerasas que permiten el desenrrollamiento de la moléculas.

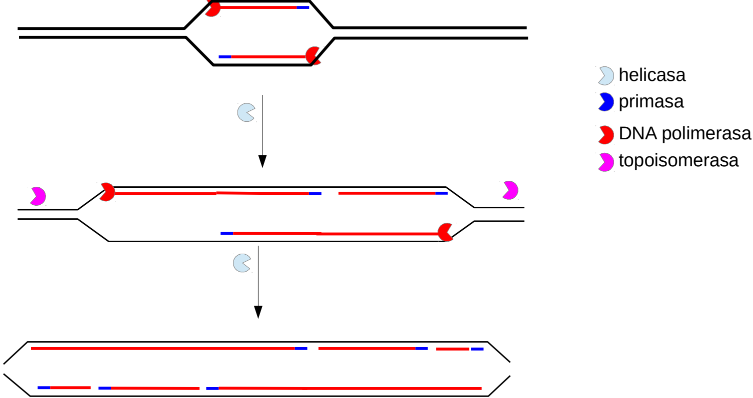


Figura 21.7. Formación de los fragmentos de Okazaki y acción de las topoisomerasas.

Una vez formado los fragmentos de Okazaki, los fragmentos iniciadores de ARN deben ser eliminados y reemplazados por ADN. Esto es llevado a cabo por una ADN polimerasa que con una actividad de ribonucleasa va eliminando el ARN iniciador y con otra actividad va sintetizando ADN en su lugar. De esta manera queda una doble hebra de ADN, aunque esta presenta mellas, es decir falta de algunos enlaces fosfodiéster entre los nucleótidos de fragmentos consecutivos. Estas mellas se eliminan por formación de los enlaces 3'-5' fosfodiéster por acción de la ADN ligasa, Figura 21.8 .

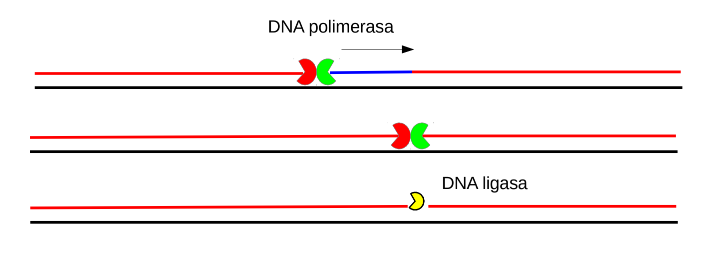


Figura 21.8. Eliminación del primer, síntesis de ADN complementario y acción de la ligasa formando el enlace fosfodiéster entre los fragmentos.

21.5. Transcripción del ADN

La transcripción es un proceso por el cual a partir de una porción del ADN llamada gen se produce la copia de una de las cadenas del ADN para dar origen a una molécula de ARN. Este proceso se lleva a cabo en el núcleo de la célula y a diferencia de la duplicación que ocurre durante la fase S del ciclo celular, se produce cuando una célula tiene que sintetizar una proteína en particular para cumplir una función determinada. Hay genes que por la función de sus ARN se transcriben siempre, como veremos más adelante.



La transcripción tiene requerimientos que ordenan a continuación:

1- ADN

2- Enzimas

ARN polimerasa: Básicamente hay tres tipos

ARN polimerasa I que se utiliza para la síntesis de los ARNr 5.8, 18 y 28 S.

ARN polimerasa II que sintetiza el ARNnh, que posteriormente darán origen a los ARNm.

ARN polimerasa III que sintetiza los ARNr 5 S, los ARNt, los snARN y los scARN

3- Factores transcripcionales diversos: TFIIA, TFIIB,TFIID,TFIIE, TFIIF, TFIIH

4- Proteínas específicas como la TBP

5- Nucleótidos trifosfato: ATP, GTP, CTP y UTP.

Un gen es una porción que tiene la información para la síntesis de una molécula de ARN con fines específicos. En general consideramos a un gen como una porción de ADN que tiene información para la síntesis de una molécula de ARN que llevará la información al citoplasma para sintetizar una proteína en los ribosomas. Sin embargo muchos genes dan origen a ARN que no tienen información para la síntesis de proteínas, como son los ARNr, ARNt, snARN y scARN.

Un gen, si bien está compuesto por dos cadenas por tratarse de ADN, tiene la información en una de las cadenas, a la que llamamos hebra codogénica o codificante. La hebra complementaria y que se utilizará como molde para la transcripción, no tiene información genética. En el ADN existe un punto en el cual hacia el extremo 5' comienza la información genética en la hebra codificante. A esta dirección la llamamos corriente abajo. Por ejemplo, si a partir de un punto de inicio de un gen hacemos referencia a un nucleótido que se encuentra a 30 bases nitrogenadas hacia el extremo 3' decimos que se encuentran a +30 bases o 30 bases corriente abajo. Sin embargo, si hacemos referencia a una base o nucleótido que se halla 30 bases nitrogenadas a partir de sitio de inicio,

pero hacia el extremo 5', decimos que se halla a -30 o bien 30 bases corriente arriba del sitio de inicio.
Un gen tiene una porción con la información genética que dependerá su largo del tamaño de la proteína y de la cantidad y dimensión de los intrones presente. Habitualmente corriente arriba del sitio de inicio del gen se encuentra el promotor que es una porción de ADN en que se hallan ciertas secuencias específicas de ADN conocidas como cajas y que permiten de alguna manera el inicio del proceso de transcripción. Entre las cajas mencionadas la caja TATA se halla aproximadamente en posición -25 o sea 25 bases corriente arriba del sitio de inicio. El nombre de esta caja se debe a su secuencia de bases nitrogenadas TATA, Figura 21.9

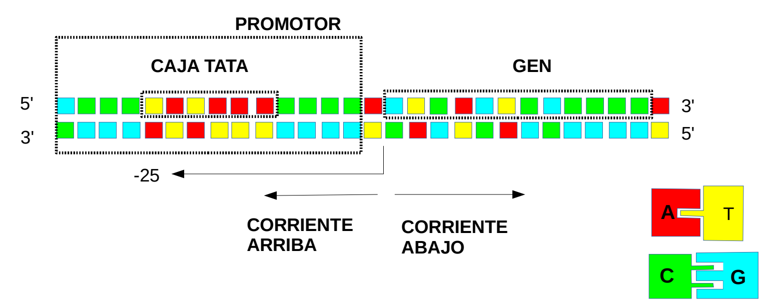


Figura 21.9. Estructura de un gen. A la derecha se muestra el significado de cada cuadrado de color que identifican cada base nitrogenada

En el promotor se unirán los factores transcripcionales, algunas proteínas y la enzima ARN polimerasa que realizará la copia de hebra codificante del ADN. Entre los factores transcripcionales tenemos al TFIIA, TFIID TFIIB TFIIE TFIIF y TFIIH, además la proteína de unión a la caja TATA o TBP y la ARN polimerasa II, en el caso que se obtenga un ARNnh, Figura 21.10.

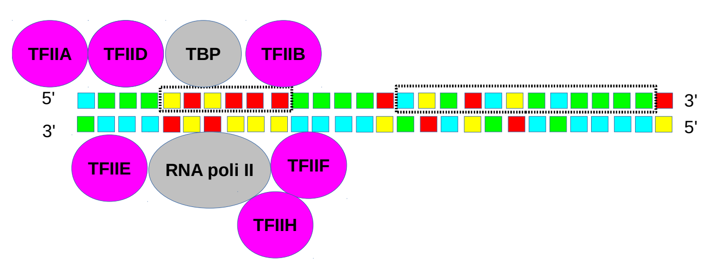


Figura 21.10. Factores transcripcionales, proteínas accesorias y enzimas unidas al promotor de un gen.

Se producirá la separación de las hebras de ADN y el complejo avanzará utilizando la hebra no codificante como molde, dando así origen a una hebra de ARN con la misma secuencia de bases de la hebra codificante, pero construida con nucleótidos, reemplazando timina por uracilo. La cadena de ARN sintetizada, que llamaremos ARNnh (ARN nuclear heterogéneo) en el caso que luego por procesamiento dará origen a un ARNm (ARN mensajero) se separará de la hebra no codificante, permitiendo que el gen sea transcripto nuevamente por nuevas ARN polimerasas que se unan al promotor o bien que se ensamblen nuevamente las dos cadenas de ADN formando el ADN bicatenario y finalice la transcripción.

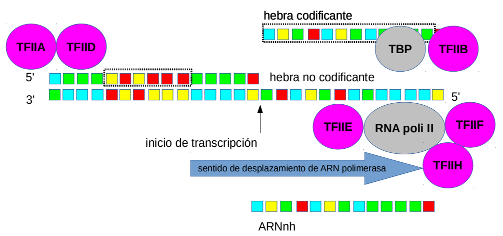


Figura 21.11. El complejo de factores involucrados en la transcripción ha realizado una copia de la hebra codificante (compruebe coincidencia de color entre hebra codificante y ARNnh)

Los factores TFIIA y TFIID permanecen unidos en el promotor participando en la unión de otras ARN polimerasas, mientras que el resto de las proteínas se desplaza a lo largo del gen utilizando la hebra no codificante como molde y así sintetizan una cadena de ARN con la misma secuencia de bases nitrogenadas que la hebra codificante del ADN, Figura 21.11.

21.6. Procesamiento del ARNnh

El ARNnh obtenido será sometido a tres procesos que ocurren en el núcleo de la célula:

1- El encasquetamiento o capping que consiste en adicionar en extremos 5' una base nitrogenada modificada, el 7-metil guanosina al que llamamos CAP y que servirá para hacer resistente el ARN obtenido a las exonucleasas que pudieran atacar el ARN por dicho extremo.

2- La poliadenilación, que consisten en agregar numerosos nucleótidos cuya base es adenina en el extremo 5' del ARN y que le dará protección a la molécula desde el extremo 3' por las exonucleasas.

3- Eliminación de intrones o splicing, que consiste en el corte de los intrones y el reempalme de los exones del ARN.

En la Figura 21.12 se muestran esquemáticamente estos procesos.

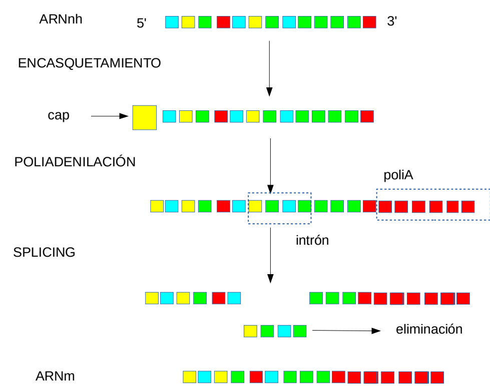


Figura 21.12. Esquemática representación de los procesos de encasquetamiento, poliadenilación y splicing. En la parte superior se representa la molécula de ARNnh con su extremo 5' a la izquierda.

21.7. Encasquetamiento

En más detalle el proceso de capping es llevado a por una enzima conocida como capping enzyme o enzima colocadora del CAP (CE) que puede comenzar a actuar aun cuando no se ha finalizado la

síntesis del ARNnh, Figura 21.13. Este proceso ocurren en el extremo 5' del ARNnh, más precisamente sobre el primer nucleótido del ARN, donde se hallan 3 grupos fosfatos del primer nucleótico. La CE elimina primero los tres fosfatos con una actividad trifosfatasa, a continuación incorpora un nucleótido de guanina formando un enlace fosfodiéster 5'-5', diferente a todos los enlaces 5'-3' entre dos nucleótidos de ADN o ARN. Esta configuración del enlace fosfodiéster es que lo hace resistente a las ribonucleasas y es llevada a cabo por la actividad guanilil transferasa. Finalmente una actividad metil transferasa de la CE produce la metilación de la guanina para dar 7-metil guanina o 7-metil guanosina si se considera con el grupo fosfato, estructura que llamamos CAP.

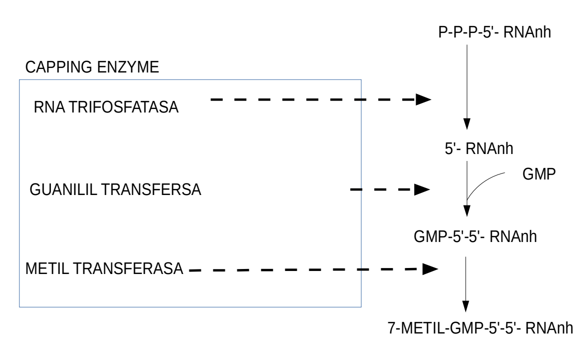


Figura 21.13. Dentro del recuadro celeste las tres actividad de la enzima colocadora del casquete o capping enzyme. A la derecha arriba se muestra el ARNnh con su extremo 5' con 3 grupos fosfato.

21.8. Poliadenilación

La poliadenilación es la adición aproximadamente 200 nucleótidos cuya base es adenina en el extremo 3' del ARNnh. Cuando la ARNpolimerasa II llegó al final de la copia de la molécula de ARNnh, éste se separa de la hebra no codificante y en el extremo 3' se unen una serie de proteínas conocidas como factor estimulador de corte (CstF de cleavege stimulator Factor), formado por varias proteínas como el CFI y CFII (de cleavege factor I y II), Figura 21.14.

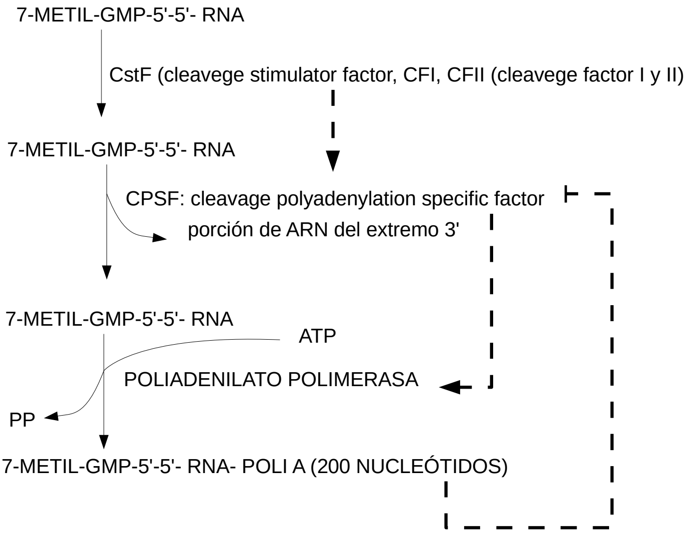


Figura 21.14: Proceso de poliadenilación del ARNnh.

Este factor estimula a la proteína CPSF o factor específico de poliadenilación y corte (su siglas del nombre cleavege polyadenilation specific factor) que produce la eliminación de algunos nucleótidos del extremo 3' a la vez que estimula la enzima poliadenilato polimerasa que, utilizando ATP agrega al extremo 3' nucleótidos de adenina unidos por enlaces fosfodiéster 5'-3. Cuando se han agregado aproximadamente 200 nucleótidos de adenina al poliA, esta secuencia inhibe al CPSF y como éste estimulaba a la poliadenilato polimerasa, finalizará la adición de nucleótidos de adenina al extremo poliA.

21.9. Eliminación de intrones

La eliminación de intrones o splicing ocurre con la participación de una serie de ribonucleoproteínas pequeñas que llamaremos U1, U2,U4, U5 Y U6, Figura 21.15. Estas ribonucleoproteínas se unen en zonas con secuencia constante del ARNnh en los extremos (de bases GU y AG) y en el medio del intrón (A). Las ribonucleoproteínas producen la aproximación de las secuencias GU con A y se produce el corte del enlace fosfodiéster 5'-3 del extremo GU uniéndose el extremo 5' del intrón al oxhidrilo 2' del nucleótido en posición A, de esta manera se forma una especie de lazo. Por otra parte el extremo 3' libre del exón que se unirá al extremo 5' del nucleótido que se halla en el exón siguiente, al finalizar el intrón en proceso de eliminación. De esta manera el intrón es eliminado, quedando el extremo 5' formando un enlace fosfodiéster con el oxhidrilo de posición 2' del medio del intrón y el extremo 3' quedará libre.

21.10. Control de la transcripción del ADN

La transcripción es un proceso por el cual a partir de una porción del ADN llamada gen se produce la copia de una de las cadenas del ADN para dar origen a una molécula de ARN. Este proceso se

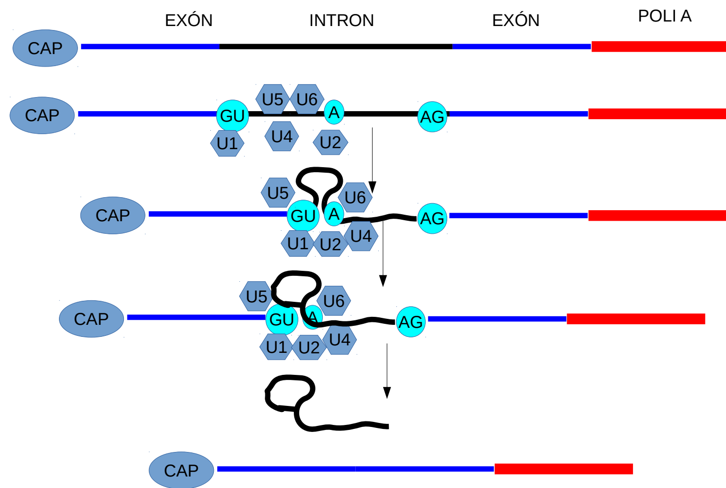


Figura 21.15. Proceso de eliminación de intrones. U1-U6: ribonucleoproteínas, en rojo: extremo poliA, a la izquierda del ARNnh el capuchón o CAP. GU, A y AG, secuencias constantes de los intrones que participan en el proceso de identificación del sector y la eliminación del intrón. Abajo el ARNm con CAP, exones en azul y poliA en rojo.

lleva a cabo en el núcleo de la célula y a diferencia de la duplicación que ocurre durante la fase S del ciclo celular, se produce cuando una célula tiene que sintetizar una proteína en particular para cumplir una función determinada. Hemos desarrollado con anterioridad que la transcripción tiene diversos requerimientos que mencionamos nuevamente:

1- ADN molde

2- Enzimas ARN polimerasas

ARN polimerasa I que se utiliza para la síntesis de los ARNr 5.8, 18 y 28 S.

ARN polimerasa II que sintetiza el ARNnh, que posteriormente darán origen a los ARNm.

ARN polimerasa III que sintetiza los ARNr 5 S, los ARNt, los snARN y los scARN

3- Factores transcripcionales diversos: TFIIA, TFIIB,TFIID,TFIIE, TFIIF, TFIIH

4-Proteínas específicas como la TBP

5- Nucleótidos trifosfato: ATP, GTP, CTP y UTP.



Un gen tiene una porción con la información genética y su largo dependerá del tamaño de la proteína y de la cantidad y dimensión de los intrones presente. Habitualmente corriente arriba del sitio de inicio del gen se encuentra el promotor que es una porción de ADN en que se hallan ciertas secuencias específicas conocidas como cajas y que permiten de alguna manera el inicio del proceso de transcripción. Entre las cajas mencionadas la caja TATA se halla aproximadamente en posición -25 o sea 25 bases corriente arriba del sitio de inicio.

En el promotor se unirán los factores transcripcionales, algunas proteínas y la enzima ARN polimerasa que realizará la copia de hebra codificante del ADN. Entre los factores transcripcionales tenemos al TFIIA, TFIID TFIIB TFIIE TFIIF y TFIIH, además la proteína de unión a la caja TATA o TBP y la ARN polimerasa II, en el caso que se obtenga un ARNnh o

ARN, Figura 21.16.

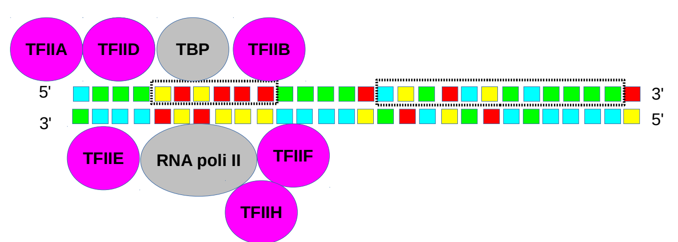


Figura 21.16. Factores transcripcionales, proteínas accesorias y enzimas unidas al promotor de un gen.

Se producirá la separación de las hebras de ADN y el complejo avanzará utilizando la hebra no codificante como molde, dando así origen a una hebra de ARN con la misma secuencia de bases de la hebra codificante, pero construida con nucleótidos, reemplazando timina por uracilo, Figura 21.17. La cadena de ARN sintetizada, que llamaremos ARNnh (ARN nuclear heterogéneo) en el caso que luego por procesamiento dará origen a un ARNm (ARN mensajero) se separará de la hebra no codificante, permitiendo que el gen sea transcripto nuevamente por nuevas ARN polimerasas que se unan al promotor o bien que se ensamblen nuevamente las dos cadenas de ADN formando el ADN bicatenario y finalice la transcripción, Figura 21.17.

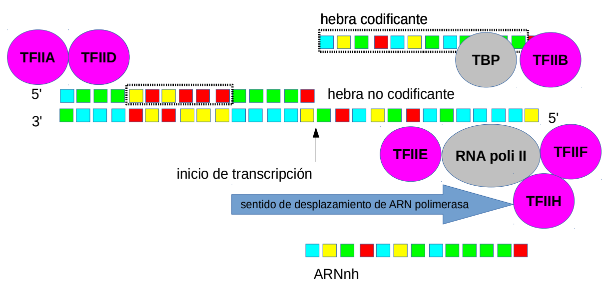


Figura 21.17. El complejo de factores involucrados en la transcripción ha realizado una copia de la hebra codificante (compruebe coincidencia de color entre hebra codificante y ARNnh)

Los factores TFIIA y TFIID permanecen unidos en el promotor participando en la unión de otras ARN polimerasas, mientras que el resto de las proteínas se desplaza a lo largo del gen utilizando la hebra no codificante como molde y así sintetizan una cadena de ARN con la misma secuencia de bases nitrogenadas que la hebra codificante del ADN, Figura 21.17.

Al final del promotor existe una secuencia que produce un freno en el proceso de transcripción conocido como pausa proximal del promotor. Para que el complejo de la ARN polimerasa supere dicho punto y pueda transcribir la información del gen requiere ciertos cambios que describimos a continuación.

La ARN polimerasa tiene unido heptapéptidos formados fundamentalmente por aminoácidos que pueden sufrir fosforilación en sus cadenas laterales, como son la serina (S) y la treonina (T). Inicialmente al complejo de la ARN polimerasa con los factores de Transcripción y la TBP se le fosforila la serina número 5 y esto permite que se unan otras proteínas: DSIF, NELF Y PAF1C. DSIF inhibe a la ARN polimerasa en estas condiciones. En estas condiciones el complejo no puede

avanzar para la transcripción, Figura 21.18.

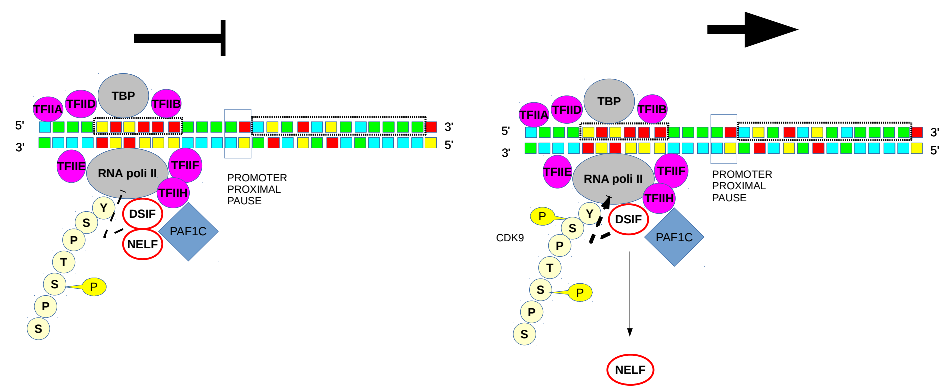


Figura 21.18. Inicio de la trascripción. A la izquierda transcripción en pausa por la inhibición impuesta por DSIF. A la derecha transcripción en marcha por la acción de CDK9

La activación de la proteína CDK9 (kinasa dependiente de ciclina 9) produce la fosforilación de la serina de posición 2, y de esta manera determina que se libere la proteína NELF, determinando que DSIF no pueda inhibir a la ARN polimerasa y de esta manera transcriba el gen. Luego de la transcripción se producirá el procesamiento para la formación de ARNm:

1- El capping que consiste en adicionar en extremos 5' una base nitrogenada modificada, el 7-metil guanosina al que llamamos CAP.

2- La poliadenilación, que consisten en agregar numerosos nucleótidos cuya base es adenina en el extremo 5' del ARN.

3- Eliminación de intrones o splicing, que consiste en el corte de los intrones y el reempalme de los exones del ARN.

En la Figura 21.19 se muestran esquemáticamente estos procesos.

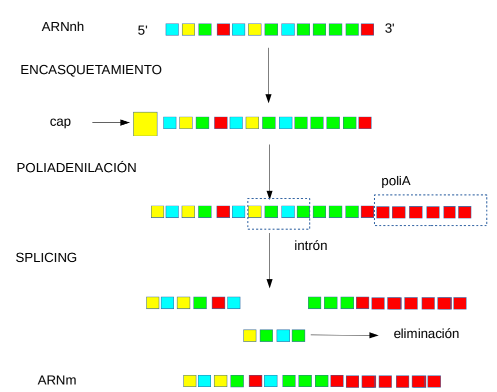


Figura 21.19. Esquemática representación de los procesos de encasquetamiento, poliadenilación y splicing. En la parte superior se representa la molécula de ARNnh con su extremo 5' a la izquierda.

21.11. Metilación de ADN

La transcripción es controlada por mecanismos de metilación en citosinas. Este proceso llevado a cabo por enzimas metil transferasas actúan en islas GpC (guaninas y citosina) que son abundantes en los promotores de los genes. La metilación de las citosinas juega un rol importante en el silenciamiento de genes como por ejemplo la de alelos recesivos y uno de los cromosomas X en la mujer. Las islas GpC pueden hallarse metiladas o desmetiladas y a ellas se unirán proteínas específicas que determinarán la expresión o no de genes. La metilación es un proceso clave en la modificación epigenética de la información. Existen metil transferasas que metilan de novo a las citosinas de una hebra de ADN (DNMT3A, por ejemplo) y metil transferasas de mantenimiento que metilan las citosinas de la hebra complementaria, pasando así a la molécula de ADN hija luego de la replicación del ADN.

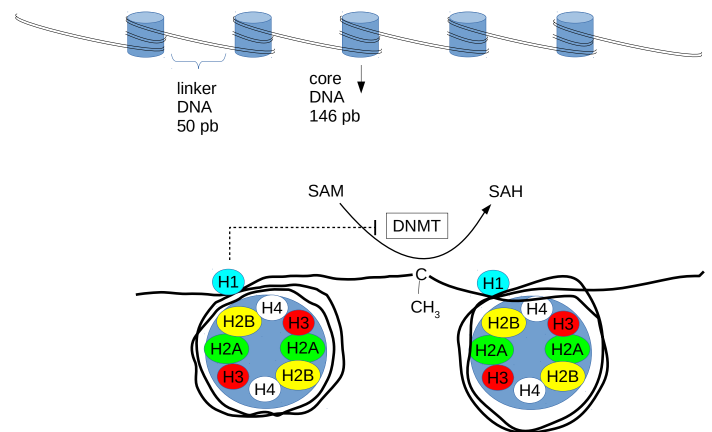


Figura 21.20. metilación de citosina (C) en el linker entre dos nucleosomas por la metil transferasa de novo (DNMT) utilizando S-adenosil metionina (SAM) como dador de metilos para dar S-adenosil homocisteína (SAH)

La DNMT3A es activada por DNMT3L y metila principalmente las citosinas transformándolas en 5-metil citosina en los linkers entre dos nucleosomas. Las DNMT utilizan S-adenosil metionina como dador de grupos metilos, transformándose luego de la donación del metilo en S-adenosil homocisteína. Es inhibida por la histona H1 y es clave en el proceso de imprinting materno y paterno.

El mecanismo de metilación si bien sencillo en su proceso de adición del grupo metilo, es muy complejo en su conjunto. La S-adenosil metionina es transformada en S-adenosil homocisteína al ceder el grupo metilo, la que posteriormente es transformada en adenosina y homocisteína por la enzima S-adenosil homocisteína hidrolasa. La homocisteína es regenerada a metionina por dos reacciones. Una de ellas utiliza 5-metil tetrahidrofolato y la enzima metionina sintetasa que forma tetrahidrofolato, el que se regenera por un ciclo complejo. Ademas se requiere vitamina B12 en este proceso. La otra utiliza betaína o N,N,N-trimetilglicina y la enzima betaina homocisteína metil transferasa que forma metionina y N,N-dimetilglicina. La betaina se forma por dos oxidaciones sucesivas a partir de la colina por las enzima colina deshidrogenasa y la aldehído deshidrogenasa.

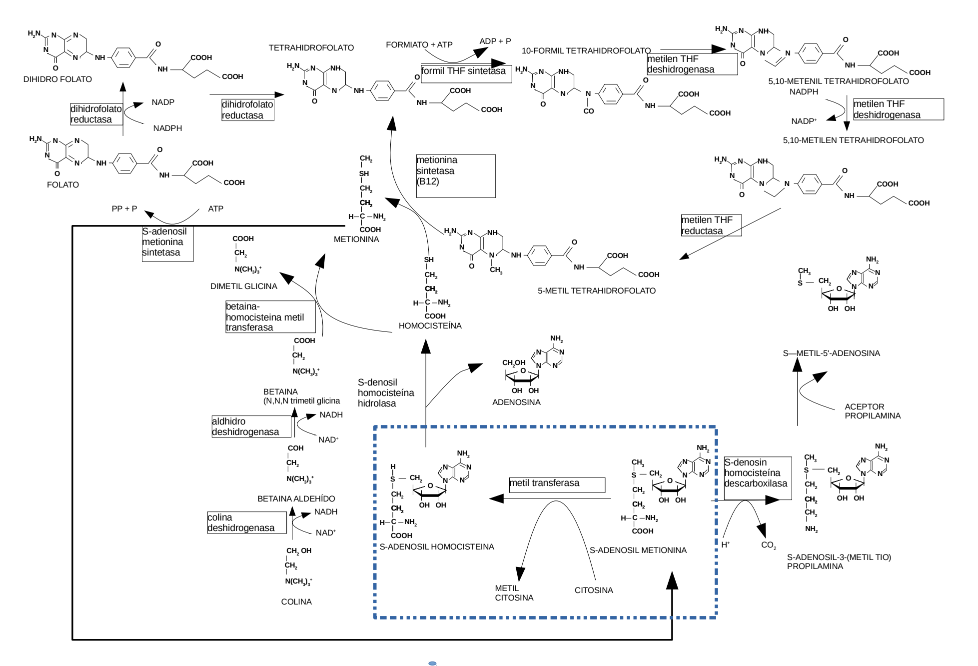


Figura 21.21. Metilación de citosinas y el mecanismo de regeneración de S-adenosil homocisteína

21.12. Acetilación de histonas.

La expresión génica es también controlada por acetilación de las histonas. La cromatina es el material compuesto por ADN y proteínas, dentro de las que se hallan las histonas, proteínas que poseen una elevado porcentaje de aminoácidos básicos como la arginina y la lisina, determinando que tengan carga positiva. La presencia de cargas positivas en las histonas y de cargas negativas en la molécula de ADN como consecuencia de los grupos fosfato, determina que entre ADN e histonas se produzcan fuerzas de atracción electrostática que determinarán su unión, Figura 21.22. Esta unión se produce formando estructuras conocidas como nucleosomas. Los nucleosomas están formados por un octámero de histonas rodeados por dos vueltas de la molécula de ADN. Por fuera pueden hallarse otras histonas.

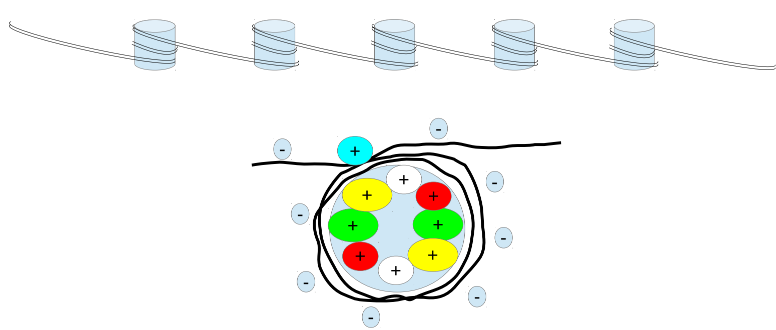


Figura 21.22. Parte superior nucleosomas formados por histonas y ADN. Parte inferior carga de histonas y ADN que determina su ensamble.

Los nucleosomas constituyen la cromatina condensada. Para que la información genética pueda ser utilizada para la síntesis proteica, los nucleosomas deben desensamblarse, liberando la molécula de ADN y trasformándose en cromatina laxa. Este proceso se realiza en un sentido o en el otro gracias a la acción de enzimas que acetilan y desacetilan las histonas. La histona acetil transferasa (HAT) es una enzima que coloca grupos acetilos en las cadenas laterales de los residuos de lisina. Habitualmente a pH intracelular, el grupo amino del aminoácido lisina se halla ionizado con carga positiva. Si se une a él un grupo acetato, se pierde la carga positiva. Por lo tanto ante la acetilación de las histonas, éstas quedan sin carga positiva y por ende ya no hay atracción entre la molécula de ADN y las histonas, desarmándose el nucleosoma y pasando la cromatina de ser condensada a laxa, Figura 21.23.

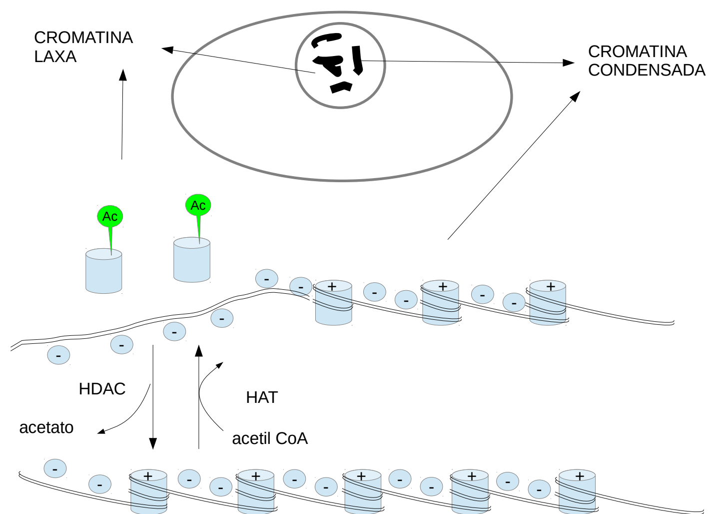


Figura 21.23. Acción de la enzima histona de acetilasa (HDAC) produciendo la condensación de la cromatina y de la enzima histona acetil transferasa (HAT) produciendo la condensación.

La acción de la enzima histona de acetilasa (HDAC) produce la eliminación del grupo acetato, la restauración de la carga positiva en la histona y el reensamble de los nucleosomas. Se debe tener en cuenta que no toda la cromatina se relaja o condensa, esto ocurrirá por sectores dependiendo de

la información que necesite una célula para sintetizar las proteínas.

La histona acetil transferasa (HAT) utiliza acetil CoA y tranfiere el grupo acetato al nitrógeno de la cadena lateral de un residuo de lisina en la estructura de las histonas. Esto determina que la molécula de histona disminuya su proporción de cargas positiva y por ende su atracción con la estructura polianiónica del ADN, Figura 21.23. Por su parte la histona deacetilasa (HDAC), utiliza como coenzima el NAD^+ (nicotinamin adenin dinucleótido), una coenzima de oxidorreducción. Sin embargo en este caso la utiliza como aceptora de grupos acetato, liberando nicotinamida y permitiendo a la histona recobrar su carga positiva sobre el grupo amino de las lisinas y así formar nuevamente los nucleosomas.

21.13. Síntesis proteica

La síntesis proteica también conocida como traducción es un proceso por el cual con la información portada por el ARNm se construyen las proteínas de un organismo vivo. Este proceso ocurre en el citoplasma de las células aunque existe actividad de síntesis también en las mitocondrias.



El proceso puede ser dividido en varias etapas
1- Activación del aminoácido
2- Inicio de la traducción
3- Elongación de la cadena polipeptídica
4- Finalización de la síntesis
5- Modificaciones postraduccionales
A continuación veremos cada una de las etapas de este proceso.

21.14. Activación del aminoácido

El aminoácido para poder ser utilizado por el ribosoma, en primer lugar debe ser activado. En este proceso participan enzimas específicas para cada aminoácido que lo unen a un ARNt para formar una estructura conocida como aminoacil- ARNt. Las enzimas que participan llevan el nombre genérico de aminoacil-ARNt ligasa, enzima que utiliza ATP en el proceso, Figura 21.24. En la reacción ocurre en primer lugar la unión del aminoácido al AMP para formar aminoacil-AMP con la participación de ATP que libera pirofosfato (PP) aportando la energía necesaria. En este proceso se produce una unión del tipo anhídrido entre el grupo carboxilo del aminoácido y el grupo fosfato del AMP. Este enlace es macroérgico y al hidrolizarse aportará la energía para la síntesis del enlace entre el aminoácido y el ARNt, que es catalizado por la misma enzima. En la unión del aminoácido al ARNt, se produce una unión del tipo éster entre el carboxilo del aminoácido y el oxhidrilo de la posición 3' del ARNt. El ARNt tiene en el extremo 3' donde se une el aminoácido una secuencia de nucleótidos que tienen las bases C-C-A.
La enzima que genera los aminoacil-ARNt es específica para cada aminoácido y es la encargada de garantizar que cada aminoácido se una a un ARNt que tiene en su brazo anticodón el codón correspondiente al código genético. Las enzimas aminoacil-ARNt ligasa son las reales traductoras de la información de un lenguaje de tripletes y bases nitrogenadas a un lenguaje de aminoácidos

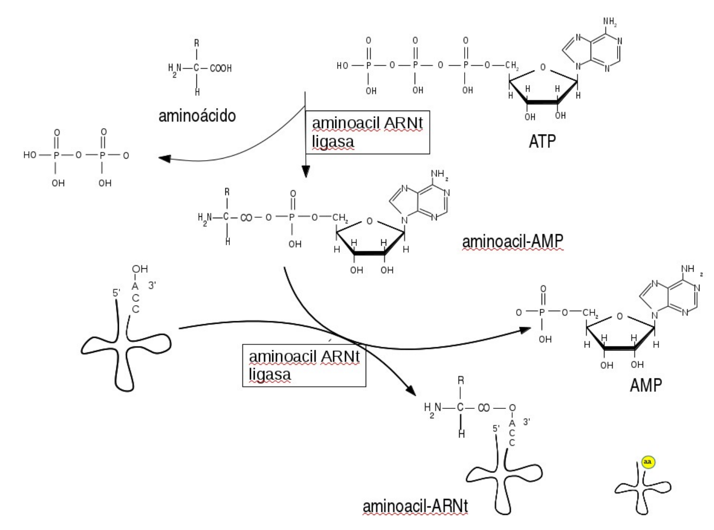


Figura 21.24. Proceso de activación de los aminoácidos

21.15. El ribosoma

El ribosoma formado por dos subunidades se une al ARNm y contiene dos sitios a tener en cuenta para explicar su funcionamiento. El sitio aloja al aminoácido con su ARNt que ingresa para la síntesis de la proteína y el sitio P, aloja el péptido en proceso de síntesis. El ribosoma abarca dos codones del ARNm, uno en el sitio P y otro en el sitio A.

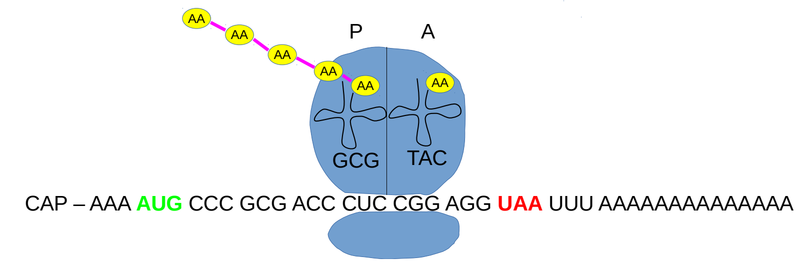


Figura 21.25. Descripción del mecanismo de síntesis de proteínas.

21.16. Inicio de la traducción

En este proceso se inicia el proceso por el cual se forman las proteínas utilizando la información contenida en ADN, la que previamente fue transcripta a una molécula de ARN. El ARNm que porta el mensaje tiene un triplete de iniciación próximo al extremo 5 ' (el codón AUG). donde se une el primer ARNt que siempre porta el aminoácido metionina, Figura 21.26.

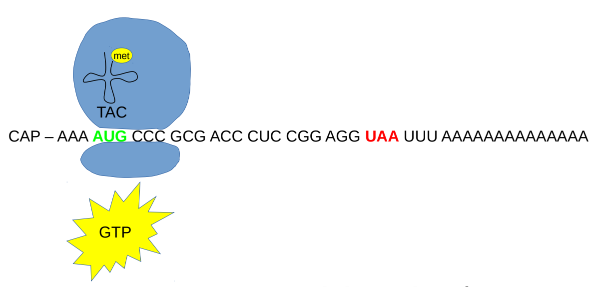


Figura 21.26. Inicio de las traducción

21.17. Elongación de la cadena polipeptídica

La elongación es un proceso repetitivo que consiste en el ingreso de un aminoácido en el sitio A, la unión del péptido del sitio P al aminoacido del sitio A a través de una unión peptídica y luego la traslocación del ribosoma para colocar un codón nuevo en el sitio A, Figura 21.27.

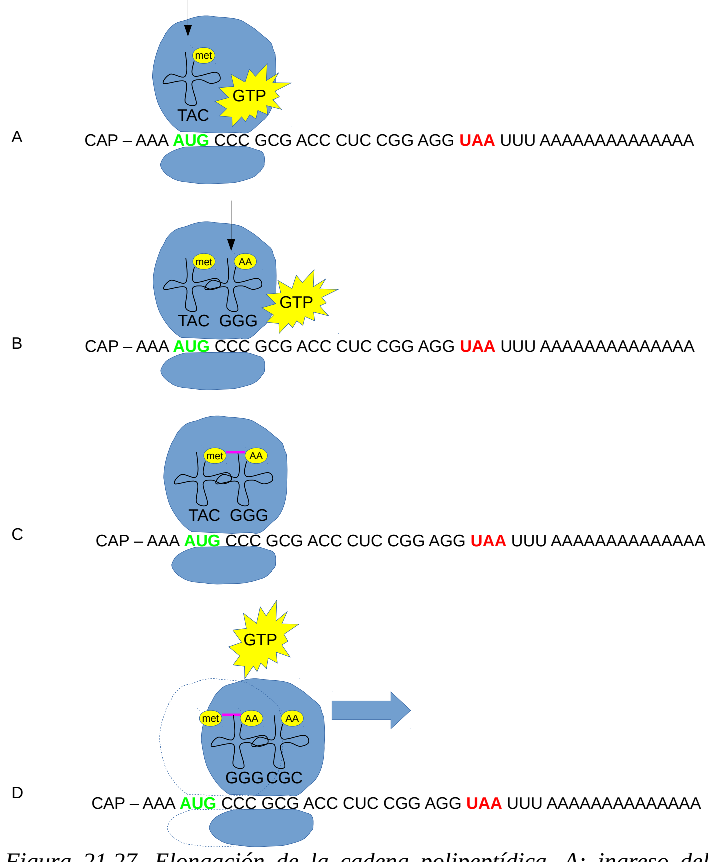
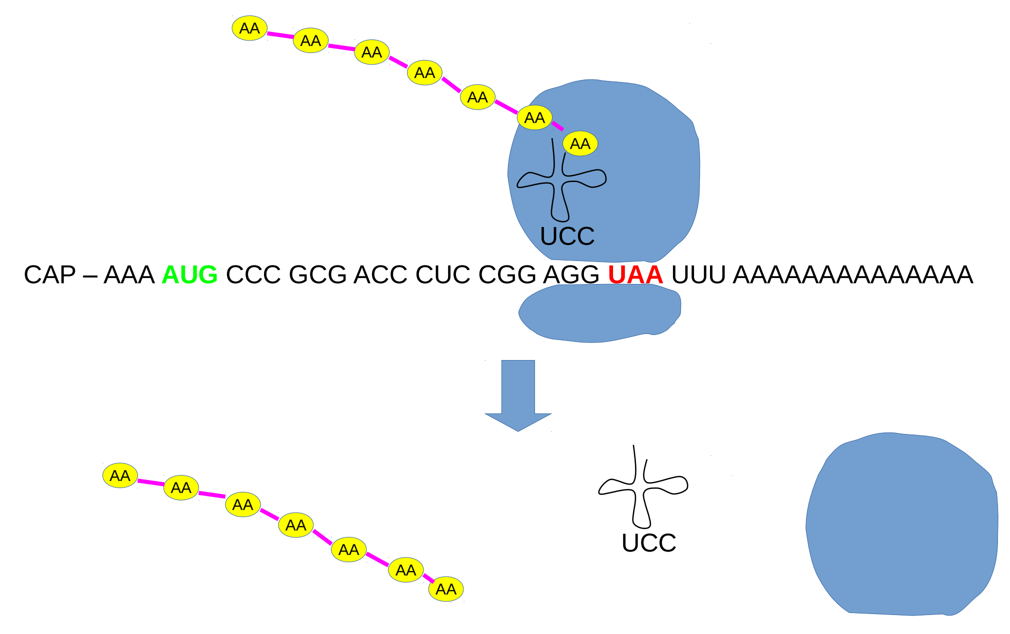


Figura 21.27. Elongación de la cadena polipeptídica. A: ingreso del primer aminoácido (paso de iniciación) B: ingreso del segundo aminoácido. C: formación de la unión peptídica. D: traslocación

En el codón de iniciación (AUG) se une primero la subunidad menor del ribosoma y el primer ARNt con el aminoácido, que en células eucariota es la metionina. En este proceso se requiere energía que aporta la hidrólisis del GTP. Luego ingresa la subunidad mayor para completar el sistema.

21.18. Finalización de la síntesis proteica

La síntesis de la proteína finaliza luego que el proceso de elongación progresó hasta queel ribosoma llega al codón de finalización. Cuando luego de la traslocación, queda en el sitio A del ribosoma, un codón de finalización, se producirá la finalización del proceso de traducción. En este caso no se puede hacer la unión peptídica, quedando libre la proteína y se disocian las subunidades del ribosoma y el ARNm, Figura 21.28.



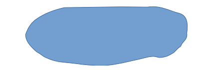


Figura 21.28. Finalización de la síntesis proteica

Resumiendo todos los procesos, la síntesis proteica se inicia con la unión de un ARNt portando el primer aminoácido (en eucariotas la metionina) al triplete AUG y la subunidad menor del ribosoma. En este proceso se utiliza una molécula de GTP. Luego se une la subunidad mayor del ribosoma y queda conformado el complejo de iniciación.

El ribosoma tiene dos sitios uno para la proteína que se está sintetizando (sitio P) y otro para cada nuevo aminoácido que ingresa, al que se conoce como sitio A. En el sitio A ingresa un nuevo

aminoácidos unido a su ARNt, que tiene un anticodón complementario al codón del ARN. Se produce la unión peptídica entre el último aminoácido de la proteína que se halla en el sitio P y el aminoácido del sitio A, quedando la proteína unida al ARNt del sitio A. En un paso siguiente con energía del GTP se produce la traslocación del ribosoma, es decir se corre hacia el extremo 3' colocando en el sitio A el nuevo triplete en el que entrará un nuevo ARNt con su aminoácido correspondiente. En adelante se repite el proceso mencionado: unión peptídica del péptido en sitio P al aminoácido en el sitio A, traslocación y entrada del nuevo aminoácido. El proceso continuará hasta que se llegue al último triplete del mensaje, conocido codón de finalización. Este codón puede ser UAA, UAG o UGA, que son tripletes mudos, para los cuales no existe ARNt. En este caso se producirá la liberación de la proteína sintetizada, del ARNm y las subunidades ribosomales. El ARNm y subunidades ribosomales pueden iniciar nuevamente el proceso. El proceso puede iniciarse aun cuando el primer ribosoma no ha llegado al triplete de finalización. Es decir que una molécula de ARNm puede ser leída por varios ribosomas simultáneamente.
Si es necesario para la actividad de la proteína sintetizada, ésta sufrirá procesos postraduccionales como pueden ser:
1- Formación de puentes disulfuro: es el enlace establecido entre dos grupos sulfhidrilos de cisteínas por un proceso de oxidación.
2- Ensamblado de más de una subunidad: como ocurre para proteínas con estructura cuaternaria como por ejemplo la hemoglobina y las inmunoglobulinas.
3- Agregado de lípidos: por ejemplo el proceso de prenilación en que se agrega un terpeno que será utilizado como anclaje a membrana o bien el agregado de ácidos grasos con el mismo fin.
4- Glicosilación: es el agregado de glúcidos que puede ser realizado sobre grupos oxhidrilos de serinas o treoninas y se denomina O-glicosilación o bien sobre nitrógenos de lisinas y se conoce como N-glicosilación.
5- Agregado de grupos prostéticos y cofactores: por ejemplo la unión del grupo hemo a las moleculas de globina para dar la hemoglobina.
6- Acetilación/desacetilación: agregado de grupos acetatos, como sufren las histonas en el proceso de transformación de cromatina condensada en laxa y viceversa.
7- Fosforilación/desfosforilación: agregado de fosfato en oxhidrilos de serinas, treoninas o tirosinas, proceso que juega un rol clave en el control de actividad de proteínas y en los procesos de señalización intrecelular.

21.19. Práctica

[369]) Completar los espacios en blanco utilizando las palabras que se dan a continuación

ARN; replicación; ADNpolimerasa; helicasa; ADN; ADNligasa

La duplicación o ....del ADN, es el proceso de síntesis de una nueva molécula de ADN. Este proceso comienza por la acción de la enzima ...., que desenrollan las dos hebras de la molécula. Luego entra la primasa, que sintetiza una porción de ...., llamado "primer". A continuación de este "primer" se sintetiza una hebra de ADN por acción de la .... La acción de la helicasa, primasa y ADN polimerasa se repite varias veces hasta copiar las dos hebras. Luego entra otra ADN polimerasa que tiene la capacidad de hidrolizar los trozos de ARN y sintetizar .... en lugar del ARN hidrolizado. Finalmente entra una ...., que une los trozos de ADN sintetizados.

21.19.1 Síntesis proteica

[370]) Ordenar los pasos de la síntesis proteica
a- .... Traslocación.

369. Replicación, helicasa, ARN, ADN polimerasa, ADN, ADN ligasa
370. b, f, c, d, a, e, h, g

b- .... Unión de la subunidad menor del ribosoma, ARNm y primer ARNt.
c- .... Entrada del 2do aminoácido.
d- .... Unión de los dos aminoácidos por unión peptídica.
e- .... Entrada del tercer aminoácido.
f- .... Unión de la subunidad mayor del ribosoma.
g-....... Separación de la proteina, ribosoma y ARNm.
h-....... Llegada al codón de finalización.

[371]) Completar sobre las líneas de puntos con la o las palabras faltantes: La síntesis de proteínas comienza con la union del .... , la subunidad menor del .... y el ARNm. Luego se adosa la subunidad mayor del ribosoma. Los aminoácidos entran al ribosoma junto con el .... que los transporta y se unen al .... complementario. Luego se forma la unión .... y finalmente se trasloca, para dar lugar a la entrada de otro aminoácido. El proceso se repite hasta llegar al codón de ....

371. ARNt-aminoácido, ribosoma, ARNt, codón, peptídica, finalización.

22. SISTEMA ENDÓCRINO

22.1. Introducción



Los organismos vivos pueden ser unicelulares o pluricelulares. Los seres humanos somos organismos pluricelulares. Las numerosas células de un organismo regulan las diversas funciones individuales y colectivas de diferente manera:

1- Para todas o gran parte de las células: el sistema endócrino.
2- Para grupos reducidos: el sistema parácrino y yuxtácrino.
3- Para células del mismo tipo: el sistema autócrino.

Todos estos sistemas básicamente están formados por partes similares que actúan de la manera similar: tienen un grupo de células que producen una sustancia y la vuelcan a un medio, para que luego esta sustancia actúe sobre otras células modificando su función y controlando una variable, cuya variación determinó la producción de la primer sustancia, Figura 22.1.

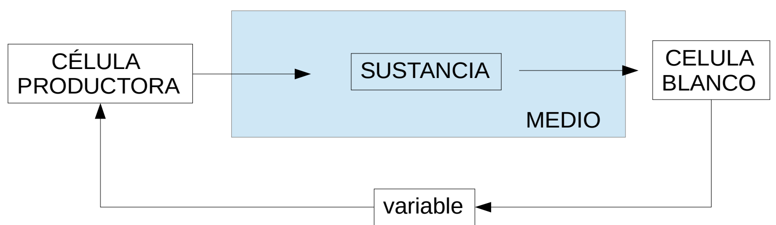


Figura 22.1. Componentes básicos de un sistema endócrino, autócrino, parácrino y yuxtácrino.

22.1.1 Sistema endócrino

El sistema endócrino es un sistema que actúa junto con otros sistemas controlando la homeostasis de diversas y numerosas variables de un organismo, orquestando el funcionamiento organizado de células de diferentes partes del mismo, Figura 22.2.

Este sistema está formado básicamente por cuatro partes:

1- Glándulas de secreción interna.
2- Hormonas.
3- Células blanco.
4- Variable de control.

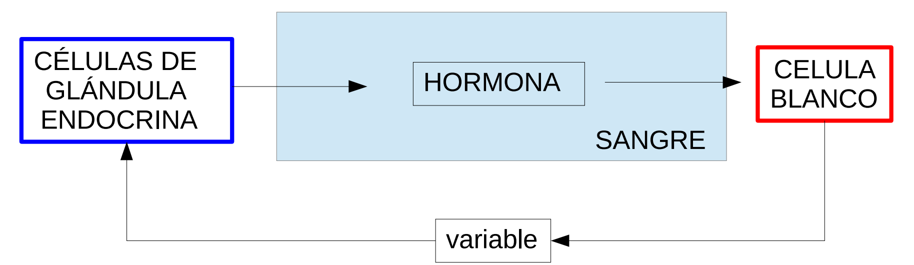


Figura 22.2. Partes del sistema endócrino. El diferente color de las células productoras y blanco indican diferentes fenotipos.

Las células productoras habitualmente se hallan agrupadas formando órganos conocidos como glándulas de secreción interna. La sustancia producida es volcada a la circulación sanguínea y viaja por ella hasta la célula blanco. Esta sustancia lleva en este sistema el nombre de hormona. La célula blanco cambiará su fenotipo al interactuar con la hormona y este cambio fenotípico se reflejará en la modificación de una variable extracelular que será reconocida por las células de las glándulas, la que controlará la secreción de la hormona.

22.1.2 Sistema parácrino

El sistema parácrino es un sistema que actúa junto con otros sistemas controlando la homeostasis de las variables de un organismo, Figura 22.3. Este sistema está formado básicamente por cuatro partes:

1- Células productoras.
2- Sustancia: conocida muchas veces como citoquina.
3- Células blanco.
4- Variable de control

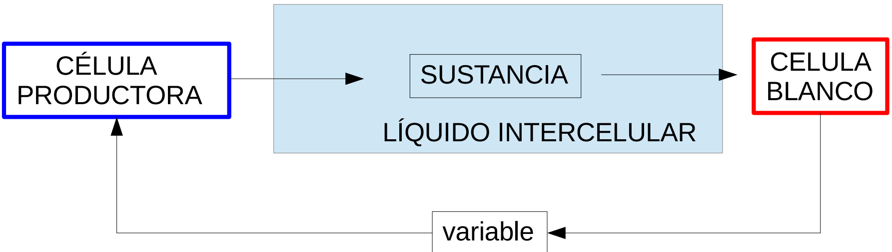


Figura 22.3. Sistema parácrino. El diferente color de las células productoras y blanco indican diferentes fenotipos.

La diferencia fundamental entre el sistema parácrino y el endócrino es que las células productoras en general no se hallan identificadas como un órgano o glándula. La sustancia no viaja por sangre sino por el líquido intercelular, actuando sobre células blanco que habitualmente están cerca y que tienen fenotipo diferente. Por ejemplo las interleukinas producidas por un linfocito T pueden actuar sobre un linfocito B.

22.1.3 Sistema autócrino

El sistema autócrino controla la homeostasis de variables de un organismo junto con los sistemas ya mencionados y está formado básicamente por cuatro partes:

1- Células productoras.
2- Sustancia: conocida muchas veces como citoquina.
3- Células blanco, que es fenotípicamente idéntica a la productora.
4- Variable de control.

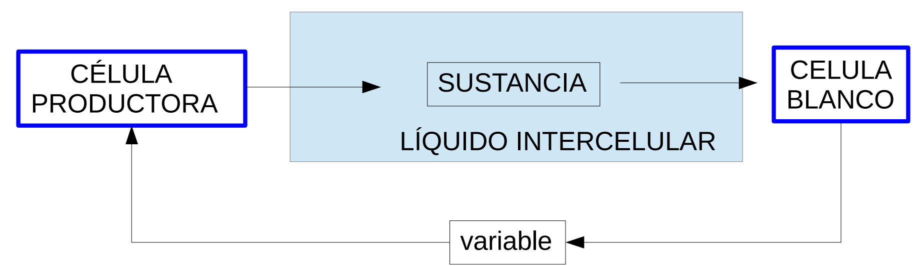


Figura 22.4. Partes del sistema autócrino. El mismo color en células productoras y blanco indica que son fenotípicamente idénticas.

En el sistema autócrino la sustancia se vuelca al medio intercelular y actúa sobre células del mismo fenotipo. La sustancia, como en el caso del sistema parácrino se conoce habitualmente como citoquina. Existe como en todos una variable controlada.

22.1.4 Sistema yuxtácrino

El sistema yuxtácrino también tiene células productoras y blanco, habitualmente diferentes fenotípicamente. La principal diferencia es que células productora y blanco están próximas y la sustancia se expresa sobre la membrana de la productora y actúa sobre la blanco, Figura 22.5.



Figura 22.5. Sistema yuxtácrino. La sustancia conecta dos tipos de células.

22.1.5 Sistema neuroendócrino

Es el sistema que coordina las señales provenientes de la información captada o generada por el sistema nervioso, que responde controlando las funciones vitales a través de hormonas. La principal diferencia entre este sistema y los anteriores radica en que hay una conducción eléctrica y luego una sustancia que conecta la célula productora con la célula blanco.

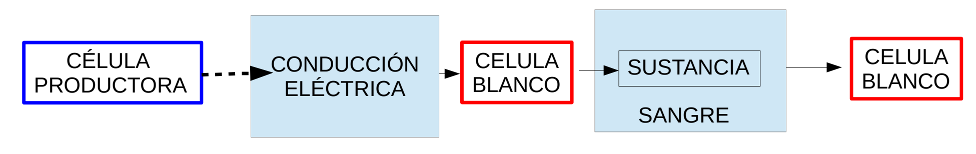


Figura 22.6. Sistema neuroendócrino. Las células blanco pueden ser iguales o distintas.

22.1.6 Hormonas

Las hormonas son las sustancias producidas por las células de la glándula de secreción interna y que hacen efecto sobre las células blanco.
Sus principales características se pueden agrupar en diferentes rubros.

Estructura de las hormonas

Las hormonas pueden ser de estructura proteica, lipídica de la familia de los esteroides o aminoácidos con estructura modificada. De la mano de su estructura va su carácter
1- Hidrofílicas: las de estructura proteica y algunos aminoácidos.

2- Hidrofóbicas: las de estructura esteroidea y algunos aminoácidos.
Es importante recalcar que las hormonas de un individuo son el producto de la información genética almacenada en su ADN. Es obvio para las de estructura proteica, ya que la síntesis de una proteína requiere de la información de uno o más genes. Para las de estructura lipídica y aminoacídica, su estructura no se logra por síntesis en un ribosoma, por ende su estructura como tal no está contenida en el ADN. Sin embargo, para su síntesis necesitamos enzimas específicas para cada especie y aun para cada individuo dentro de cada especie, y dichas enzimas sí están determinadas por la información de los genes. Por ende, toda hormona depende de la información genética y como tal está supeditada a la composición de los genes, pudiendo sufrir mutaciones, represiones e inducciones.
En general las hormonas de estructuras hidrofílicas no necesitan proteínas transportadoras, aunque pueden tenerlas. Contrariamente las hormonas hidrofóbicas tienen proteínas transportadoras y muchas veces más de una con diferentes afinidades.

Vida media

Se entiende por vida media o tiempo de vida medio al tiempo que tiene que transcurrir para que la concentración de una hormona se reduzca a la mitad. Por ejemplo si una hormona tiene una concentración de 5 pM y a los 45 minutos tiene 2,5 pM, entonces la vida media es de 45 minutos.

Concentración sanguínea

La concentración de una hormona puede ser muy diferente entre una y otra, pero es una constante su valor muy bajo. Mientras algunos metabolitos plasmáticos como la glucosa tienen una concentración de 0,005 mol/l, una hormona como la insulina tiene 0,000000003 mol/l. Por esta razón las concentraciones hormonales se expresan habitualmente en pMol/l, ng/ml, etc.

Especificidad

Las hormonas actúan sobre algunas células específicas a las que llamamos células blanco, diana o target. La especificidad se debe a que las células blanco poseen receptores que son proteínas específicas en el reconocimiento de la hormona, Figura 22.7. Estos receptores pueden ser de membrana o intracelulares, pero en ambos casos son proteínas y por ende sujetos a todas las propiedades de las proteínas y sus procesos de producción.

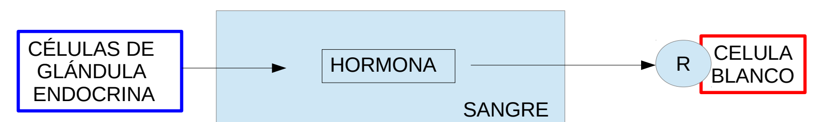


Figura 22.7. La presencia del receptor en la célula blanco es la que le da estas células la capacidad de respuesta a una hormona.

22.1.7 Proteína transportadora de hormonas

Las hormonas pueden o no tener proteína transportadora. En general las hormonas hidrofílicas no tienen proteína transportadora mientras que las hormonas hidrofóbicas necesitan dichas proteínas para poder solubilizarse en la sangre. Cuando una hormona tiene proteína transportadora, en sangre tendremos dos fracciones: hormona ligada a proteína de transporte y hormona libre. La hormona libre es la que tiene actividad biológica ya que es la que puede interactuar con el receptor Figura 22.8. Contrariamente la hormona ligada a la proteína de transporte no tiene actividad directa, pero actúa como un reservorio.

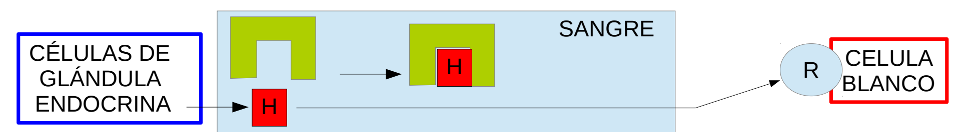


Figura 22.8. En verde proteína transportadora, en rojo la hormona (H). R representa el receptor en la célula blanco.

22.1.8 Receptores

Como ya hemos desarrollado las hormonas actúan sobre las células blanco debido a que estas poseen receptores, que son proteínas específicas en el reconocimiento de la hormona, Figura 22.9. Estos receptores pueden ser de membrana o intracelulares, pero en ambos casos son proteínas.

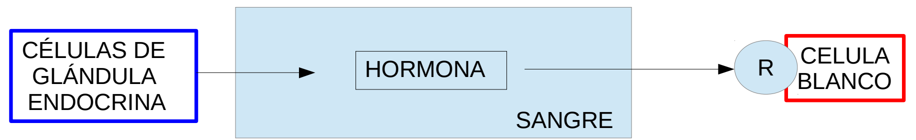


Figura 22.9. La presencia del receptor en la célula blanco es la que le da estas células la capacidad de respuesta a una hormona.

Es importante recordar que si bien la hormona puede ser transportada por la sangre libre o unida a proteínas transportadoras, la fracción libre es la que llegará a interactuar con el receptor, Figura 22.10.

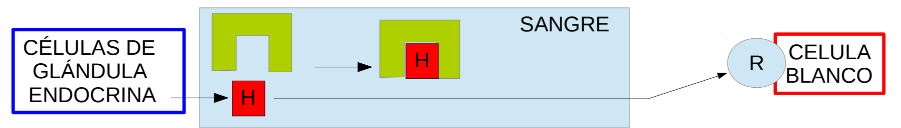


Figura 22.10. En verde proteína transportadora, en rojo la hormona (H). R representa el receptor en la célula blanco.

La acción hormonal puede ejecutarse a través de receptores de membrana o intracelulares. Como regla general, las hormonas hidrofóbicas utilizan receptores intracelulares a través de mecanismo genómicos que implican modificación de la transcripción y síntesis de nuevas proteínas mientras que las hormonas hidrofílicas utilizan receptores de membrana, pudiendo tener efectos genómicos pero también no genómicos, modificando la actividad de proteínas sintetizadas con anterioridad, Figura 22.11.



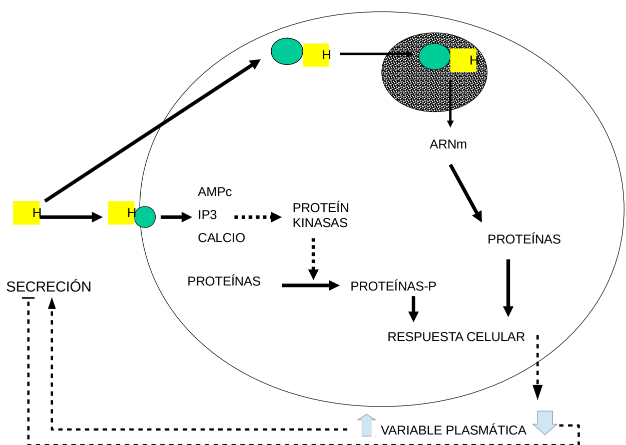


Figura 22.11. La hormona (H) puede unirse a receptores (en verde) de membrana o intracelulares. Por un mecanismo o el otro se modificará la respuesta celular.

Clasificación de receptores

Utilizaremos para organizar la descripción la siguiente clasificación

1- Receptores de membrana

- Asociados a proteínas G triméricas.
  - Gs y adenilil ciclasa.
  - Gi y adenilil ciclasa.
  - Gq y fosfolipasa C.
  - G y guanilato ciclasa.
- Tirosin quinasa intrínseco.
  - Asociados a ras.
  - Asociados a SMAD.
  - Asociados a beta catenina.
- Tirosin quinasa extrínseca.

4- Receptores intracelulares

Receptores asociados Gs y Gi con adenilil ciclasa

La Figura 22.12 muestra esquemáticamente el mecanismo de acción de receptores asociados a adenilil ciclasa (AC). Cuando la hormona (H) se une al receptor (R) se produce la disociación de la proteína G trimérica formada por tres subunidades (γ,β,αs). La subunidad **αs** que se halla unida a GDP cambia de nucleótido uniéndose a GTP y adquiere la propiedad de estimular a la AC además de adquirir actividad GTPásica, que permite que αs-GTP retorne a αs-GDP inactiva.

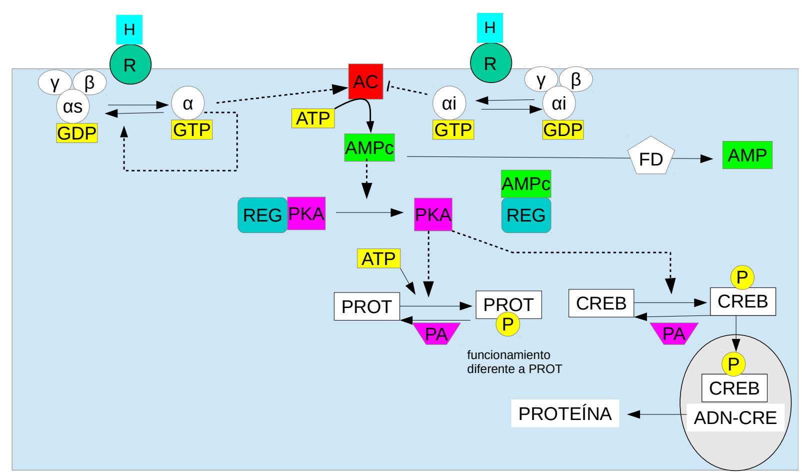


Figura 22.12. Receptores asociados a adenilil ciclasa con proteínas Gs y Gi.

La AC activa producirá la formación de AMPc a partir de ATP. El AMPc es el segundo mensajero que se une a la subunidad regulatoria (REG) de la proteín quinasa A (PKA), liberando la subunidad catalítica la que con el aporte de ATP puede fosforilar proteínas (PROT), es decir unir grupos fosfatos (P) a la proteína, con lo cual la actividad de dicha proteína puede aumentar o disminuir en comparación a la proteína desfosforilada. Lo descripto corresponde a los efecto no genómicos de las hormonas que actúan por este mecanismo. Sin embargo, estas hormonas pueden también tener mecanismos genómicos. La PKA puede fosforilar la proteína de unión a elementos de respuesta al AMPc (CREB) el que una vez fosforilado (CREB-P) migrará al núcleo uniéndose a elementos de respuesta al AMPc en el ADN (CRE) produciendo de esta manera activación o inhibición de la transcripción con aumento o disminución de la concentración de proteínas específicas.

El mecanismo desatado por la hormona se frena cuando la hormona disminuye en su interacción por el receptor. Las proteínas fosforiladas se desfosforilan por la acción de enzimas proteín fosfatasas (PA), el AMPc se inactiva por la acción de la enzima fosfodiesterasa (FD) que lo transforma en AMP sin capacidad de estimular PKA y la proteína αs unida a GTP se inactiva ya que ella misma tiene actividad GPTásica que la transforma en unida a αs-GDP. Al bajar los niveles de αs-GTP, la AC se inactiva dejando de producir AMPc.
Cada una de las sustancias y proteínas del sistema puede ser blanco molecular de sustancias que aumenten o disminuyan la acción hormonal .Para citar algunas muy conocidas, tenemos la cafeína. Esta sustancia abundante en el café, mate y te, es un potente inhibidor de la enzima FD, de esta manera cuando una hormona actúa por este mecanismo, si hay presente cafeína el efecto hormonal se verá potenciado, ya que la degradación del AMPc estará retardada.
Numerosas hormonas actúan por este mecanismo, pudiéndose citar: hormona luteinizante (LH), hormona folículoestimulante (FSH), adrenalina, glucagón, parathormona (PTH), vasopresina, angiotensina II, hormona estimulante de tiroides (TSH), adrenocorticotropina (ACTH), calcitonina (CT) y numerosas hormonas liberadoras hipotalámicas.

Los receptores asociados a proteínas G inhibitorias (αi) funcionan de manera similar pero la unión de la hormona al receptor determina que se inactive la adenilil ciclasa y por ende disminuyan los niveles de AMPc. La somatostatina y la adrenalina operan de esta manera mediante algunos receptores que actúan por este mecanismo.

Receptores asociados a fosfolipasa C

La Figura 22.13 muestra un esquema del mecanismo de acción de este tipo de receptores. Utilizan este tipo de receptores diferentes hormonas y citoquinas, entre ellas: hormona liberadora de tirotropina (TRH), vasopresina, factor de crecimiento fibroblástico (FGF), acetil colina y trombina.

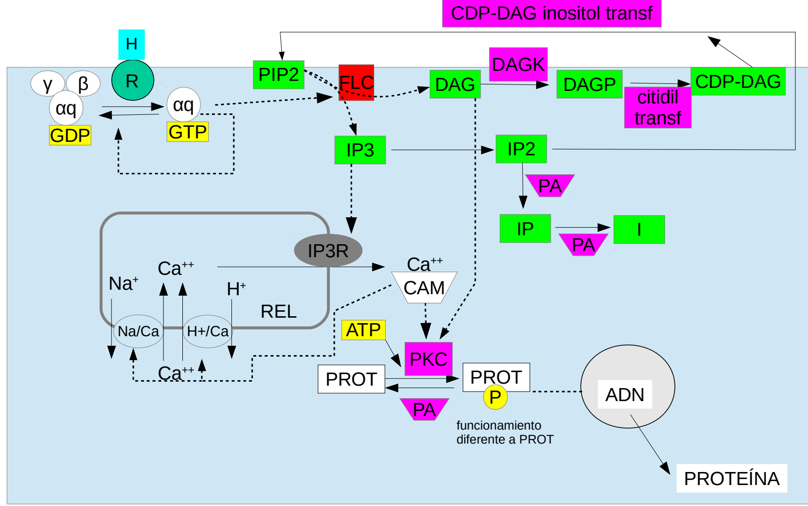


Figura 22.13. Receptor asociado a fosfolipasa C.

Cuando la hormona (H) se une al receptor (R) las proteínas G trimérica disocia su subunidad αq unida a GDP e intercambia el nucleótido por GTP, adquiriendo dos propiedades. Por un lado activa su acción GTPásica, pudiendo retornar la subunidad αq-GTP a αq-GDP inactiva. Por otro lado se torna un activador de la enzima fosfolipasa C (FLC) que puede degradar el fosfolípido de membrana fosfatidil inositiol difosfato (PIP2) formando como producto diacilglicerol (DAG) e inositol-1,4,5-trifosfato (IP3). El IP3 se une a canales de calcio sensibles a ligando del retículo endoplasmático (IP3R) produciendo la salida de calcio desde el lumen al citosol. Este calcio (Ca^{++}) se une a la proteína ligadora de calcio: calmodulina (CAM) que puede estimular la proteín quinasa C (PKC), acción que también puede realizar o potenciar el DAG. La PKC utilizando ATP fosforilará proteínas que podrán tener más o menos función que la proteína sin fosforilar. Por otra parte algunas proteínas fosforiladas podrán translocarse el núcleo y producir efectos genómicos, aumentando o disminuyendo la transcripción de genes específicos.

Al retirarse la hormona es sistema se desactiva ya que la αq-GTP se transforma en αq-GDP por su propia actividad GTPasa. De esta manera cesa la activación de FLC. El IP3 presente es desfosforilado a inositol di y mono fosfato (IP2 e IP), que luego pueden ser utilizados para sintetizar nuevamente PIP2 por unión del CDP-DAG con el IP2 por acción de la enzima CDP-

DAG inositol transferasa. Por otra parte el Ca^{++} que se hallaba aumentado y activaba a PKC disminuirá porque él mismo activa transportadores que llevan el calcio nuevamente al interior del retículo endoplasmático, como son el contratransportador Na^{+}/Ca^{++} y H^{+}/Ca^{++}

Receptores asociados a guanilato ciclasa

La Figura 22.14 muestra un esquema de este tipo de receptores.

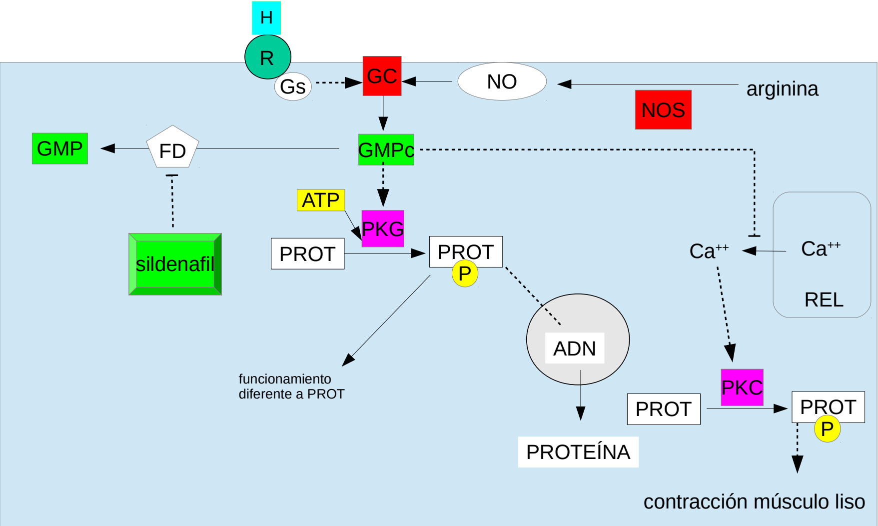


Figura 22.14. Receptores asociados a guanilato ciclasa.

El receptor (R) al unirse a la hormona (H), activa una subunidad α de una proteína G específica que adquiere la propiedad de estimular a la enzima guanilato ciclasa (GC). Esta enzima también puede ser estimulada por el óxido nítrico (NO) generado a partir de la arginina por la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS). La GC activa forma a partir de GTP, el GMP cíclico (GMPc) el cual activará una proteín quinasa dependiente de GMPc (PKG) la que fosforila proteínas cambiando su actividad respecto de la proteína no fosforilada, en un clásico efecto no genómico. Por otra parte el GMPc puede inhibir los transportadores de Ca desde el retículo endoplasmático al citosol y por ende disminuirá la actividad de la proteín quinasa C (PKC) y la fosforilación del set específicos de proteínas relacionadas a esta PKC. Como dato específico podemos decir que PKC en el músculo liso aumenta la contracción muscular y por ende la activación de GC aumenando GMPc, contribuirá a disminuir la contracción y aumentar la relajación. El GMPc es inactivado por una fosfodiesterasa (FD) que farmacológicamente puede ser inhibida por fármacos como el sildenafil.

Receptores de tirosin quinasa intrínseca asociados a proteína Ras

La Figura 22.15 muestra esquemáticamente el mecanismo de transducción de señales asociado a receptores de tirosín quinasa intrínseca y proteína Ras. Este tipo de receptores es muy común en la acción de factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), factor de crecimiento nervioso (NGF), entre otros.

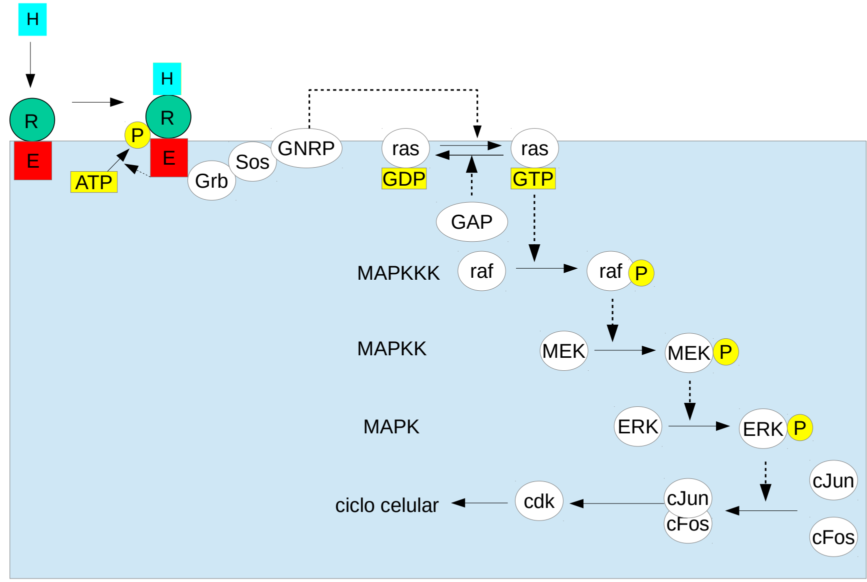


Figura 22.15. Receptores de tirosin quinasa intrínseca.

Los receptores de tirosín quinasa intrínseco tienen en su estructura una enzima capaz de fosforilar el propio receptor y otras proteínas, sin embargo esta actividad no está expuesta en ausencia de la hormona. Cuando la hormona (H) se une al receptor (R), éste se autofosforila y se produce el reclutamiento de proteínas que (Grb, Sos, etc) que, activando una proteína liberadora de nucleótidos de guanina (GNRP), que produce el cambio de GDP por GTP en la proteína Ras. Cuando Ras se une a GTP se activa y descarga una cascada de fosforilación que activa de manera secuencial a las proteínas Raf, MEK, ERK que fosforilará proteínas cFos y cJun que forman un complejo que se trasloca al núcleo y activa quinasas dependientes de ciclinas que son capaces de impulsar el ciclo celular de G1 a S, a G2 y finalmente a la mitosis y la proliferación celular.

Receptores de tirosín quinasa intrínseco asociados a proteínas SMAD

Estos receptores son utilizados por proteínas que en general forman parte del sistema parácrino como son las activinas, bone morgenetic proteins (BMP o proteínas morfogenéticas del hueso) y el TGF o factor de crecimiento transformante. La Figura 22.16 muestra las vías de señalización de este tipo de receptores.

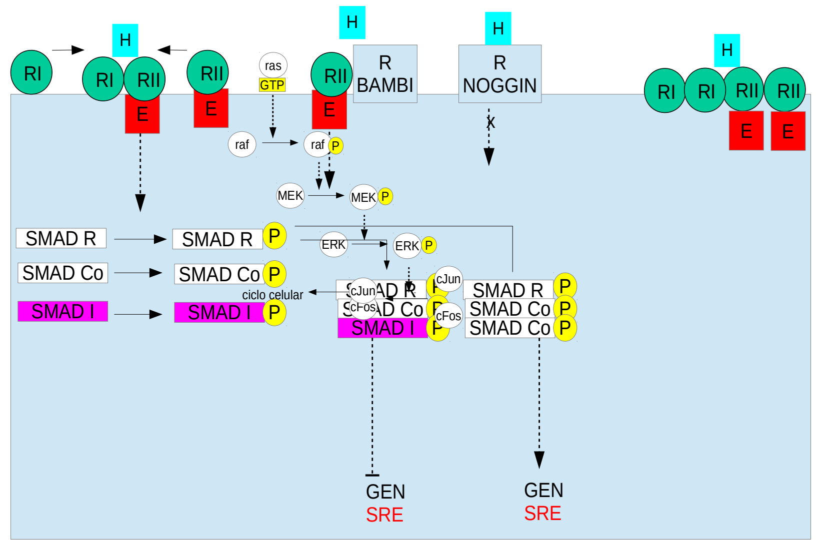


Figura 22.16. Vías de señalización de receptores de tirosin quinasa asociados a SMAD.

Esta vía se caracteriza por tener dos receptores RI y RII donde uno de ellos tiene una tirosín quinasa (RII). Cuando la hormona se une al receptor puede haber varias combinaciones. Si se dimeriza el RI con el RII se activa la protеín quinasa y se produce la fosforilación de proteínas conocidas como SMAD de las cuales hay varios tipos: $SMAD_R$, $SMAD_{Co}$ y $SMAD_I$. Una vez fosforiladas esta forman trímeros. Si el trímero involucra la $SMAD_I$, este conjunto se unirá a elementos de respuesta a SMAD en el ADN (SRE) produciendo inhibición de la expresión génica, mientras que si el trímero no involucra a $SMAD_I$, el conjunto formado por las proteínas se unirá a elementos de respuestas activadores de genes (SRE). La hormona también puede unirse a otros receptores del sistema, como los receptores BAMBI y NOGGIN. Cuando se une a estos receptores la acción hormonal se ve bloqueada o disminuida. Por último se puede producir la unión de tetrámeros a partir de los RI y RII y en este caso se activan vías que involucran al oncogén Ras, como se describió anteriormente.

Receptores de tirosin quinasa asociados a Beta-Catenina

La beta-catenina es una proteína que al hallarse fosforilada es ubiquitinada y degradada en el proteosoma y es la proteína de señalización más importante en esta vía de transducción de señales. El sistema receptor tiene básicamente 3 proteínas: Kremen (K), Lipoprotein Related Protein (LRP) y Frizzled (Fz), Figura 22.17. En ausencia de hormona o mediador químico, se hallan separadas y enzimas proteína quinasa (K), fosforilan a la beta-catenina, provocando su degradación y por ende imposibilidad de acumulación intracelular. Cuando el receptor se une a la hormona (H) se forma un trímero: Fz-K-LRP que inhibe a la protеín quinasa y de esta manera la beta-catenina no es más fosforilada y por ende no puede ser degradada, acumulándose y migrando al núcleo donde se unirá a elementos de respuestas a esta proteína

activando e inhibiendo genes específicos relacionados con esta vía de señalización. La proteína Wnt del sistema autoparácrino es un ejemplo de esta vía de señalización.
Esta vía tiene mecanismos inhibitorios que involucran proteínas como Wif y sFRP. Tambien el la proteína LRP puede ser secuestrada por otras proteínas del sistema parácrino como es Sost (o esclerostina) impidiendo la formación del trímero inhibidor de K. Otras proteínas como Dkk puede unirse a K y LRP (sin Fz) produciendo su degradación y por ende inactivación de la vía.

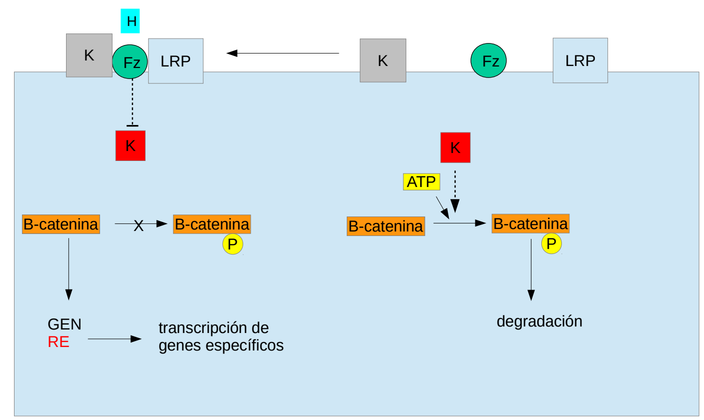


Figura 22.17. Señalización de la vía de beta-catenina.

Receptores de tirosín quinasa extrínseco
Un conjunto de receptores utilizan una tirosín quinasa que no es parte del receptor: la enzima JAK. Ésta se une al dominio intracelular del receptor (R) cuando la hormona (H) se une al dominio extracelular de R.

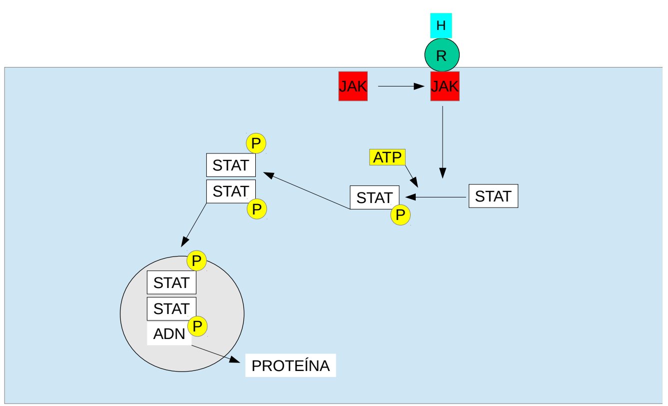


Figura 22.18. Vía de señalización JAK-STAT.

JAK activada fosforila al receptor e inducirá la fosforilación de proteínas como STAT, que al fosforilarse forma un dímero que se puede unir a elementos de respuesta a STAT en el ADN induciendo cambios genómicos que pueden determinar la activación o inhibición de genes y expresión de proteínas,Figura 22.18. Utilizan este mecanismo de señalización la hormona de

crecimiento (GH) y la prolactina (PRL) entre otras.

Receptores intracelulares

Los receptores intracelulares (R), son proteínas que presentan básicamente tres dominios: unión a hormona (H) a ADN y a proteínas inhibitorias del shock térmico (Hsp), Figura 22.19. Cuando R no está unido a H, se halla unido a Hsp, no pudiendo unirse al ADN ya que dichos dominios no están expuestos. Cuando la hormona se une al receptor, se exponen dominios de unión a ADN y se libera de Hsp, desapareciendo la inhibición establecida por ésta. El complejo R-H habitualmente se heterodimeriza con el receptor de retinoide (RXR) y el complejo se unirá a elementos de repuesta a la hormona (HRE) cambiando la expresión de genes relacionados a la hormona.

Son ejemplos de hormonas que utilizan este tipo de señalización, hormonas hidrofóbicas. Entre ellas podemos nombrar a las esteroides, las tiroideas y el 1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol, derivado de la vitamina D.

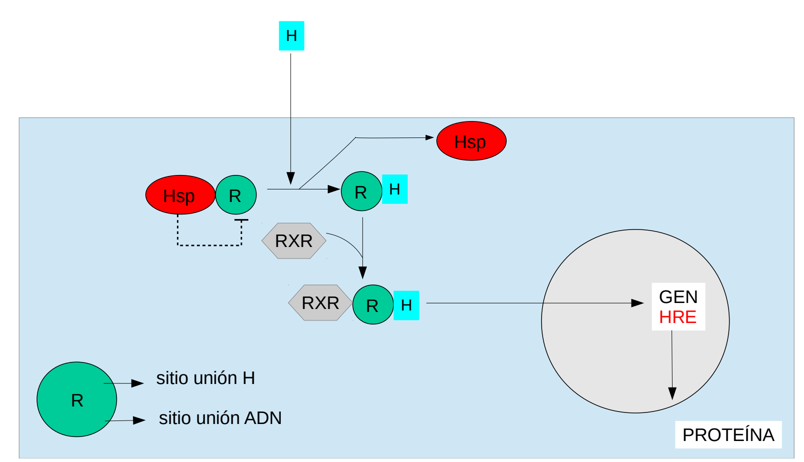


Figura 22.19. Mecanismo general de acción de receptores intracelulares.

22.1.9 Mecanismo genómico inducido por hormonas

La cromatina es el material compuesto por ADN y proteínas, Figura 22.20. Dentro de estas proteínas las histonas son características. Este material conocido como cromatina forma lo que se conoce como cromosomas, los que son visibles en algunos estadios de la división celular.

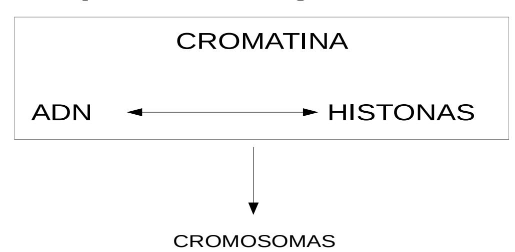


Figura 22.20. Relación ADN-histona en la cromatina.

Las histonas son proteínas que poseen un elevado porcentaje de aminoácidos básicos como la arginina y lisina determinando un punto isoeléctrico (pI) elevado y por ende cargas positiva.

Como el ADN tiene cargas negativas como consecuencia de los grupos fosfato, entre ADN e histonas se producen fuerzas de atracción electrostática que determinarán su unión,

22.1.10 Mecanismos generales de acción hormonal



Las hormonas son sustancias de origen peptídico, aminoacídico a lipídico producidas por una glándula endócrina, volcadas a la sangre y actúan sobre tejidos blanco. El reconocimiento del tejido blanco se debe a la presencia de receptores que pueden ser de membrana o intracelulares. En sangre las hormonas pueden viajar libres o unidas a proteínas transportadoras, siendo en general la hormona libre la que posee actividad biológica, Figura 22.21. La hormona se libera por cambios en una variable plasmática que actúa como controladora de la secreción hormonal y esta variable tendrá un valor que dependerá del cambio fenotípico inducido por la hormona a nivel de las células target.

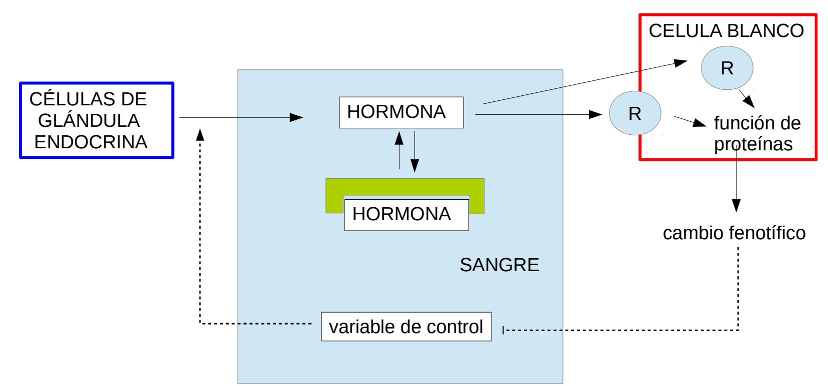


Figura 22.21. Esquema del sistema glándula – hormona – blanco. Se destaca la presencia de una proteína transportadora (en verde).

22.2. Clasificación por número de glándulas y SNC

Los mecanismos de acción hormonal incluyendo secreción, acción en los tejidos blanco y retroalimentación puede dividirse en cuatro grupos fundamentales, Figura 22.22. En el primer esquema de la izquierda vemos un sistema en el que células del sistema nervioso central (SNC) producen hormonas liberadoras (RH) que actuarán sobre una glándula de secreción interna (G1). Ésta producirá una hormona que llamaremos hormona trópica (HT) la que actuará estimulando en otra glándula (G2) la producción de una hormona (H) que es la que actúa sobre la célula target. El cambio inducido en la célula target modificará una variable, cuyo cambio accionará retroalimentación negativa sobre G. H puede retroalimentar negativamente su producción por inhibición de G, G1 y el SNC. Utilizan este mecanismo: hormona de crecimiento, adrenocorticotropina (ACTH) y hormonas tiroideas

El segundo sistema es similar, salvo que no presentan una segunda glándula (G2). La hormona liberadora del SNC actúa sobre G1 produciendo una hormona (H) que actúa sobre el tejido blanco (T), que modifica la variable de control. Los mecanismos de retroalimentación inhiben SNC y G1. En este caso se encuentra la prolactina y la hormona melanocito estimulante.

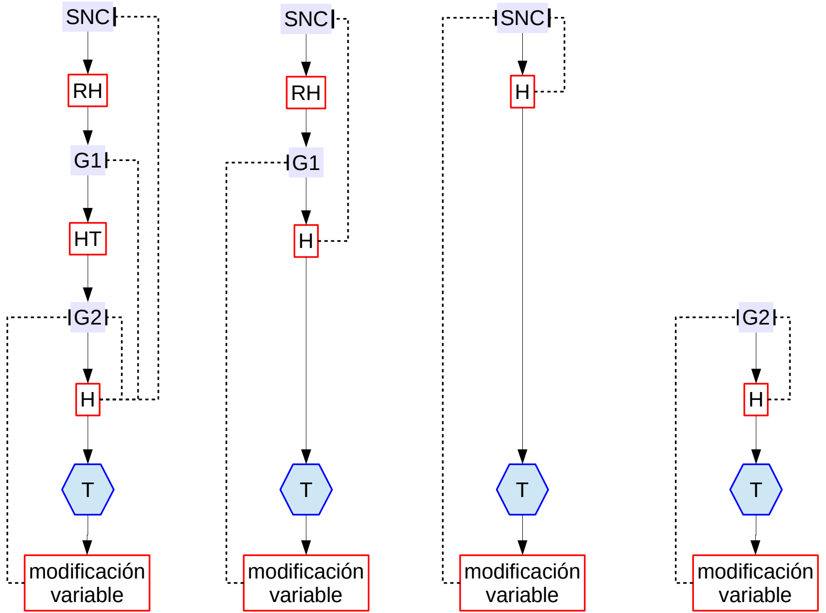


Figura 22.22. Mecanismos generales de acción hormona: RH: hormona liberadora, HT: hormona trófica, H hormona, T: célula target. G1, G2: glándulas de secreción interna.

Un tercer mecanismo es el que tienen las hormona que son producidas por el SNC y estas actúan directamente sobre la célula target. Tanto la hormona como la variable retroalimentan el sistema. Por último nombraremos a las hormonas producidas por glándulas que actúan sobre target, que modifican una variable plasmática. Tanto la hormona como los cambios en la variable pueden modificar la secreción por parte de la glándula.

22.2.1 Hormonas liberadoras hipotalámicas

Las hormonas liberadoras hipotalámicas son un conjunto de péptidos y proteínas generados por el hipotálamo que actúan estimulando o inhibiendo la liberación de hormonas por parte de la adenohipófisis, Figura 22.22. El factor liberador (RH) es producido por el hipotálamo y actúa sobre la hipófisis (G1), quien produce hormonas trópicas (HT) que actuarán sobre otras glándulas (G2), las que producirán hormonas (H) que finalmente actuarán sobre células blanco. Para algunos factores liberadores puede faltar HT y G2. Como sabemos la hipófisis es una glándula endócrina ubicada en la silla turca del esfenoides, en la base del cráneo que se comunica con el hipotálamo a través del tallo pituitario. Esta glándula tiene tres partes:

1- Lóbulo anterior o adenohipófisis.
2- Lóbulo intermedio o pars intermedia.
3- Lóbulo posterior o neurohipófisis.

La adenohipófisis está compuesta por un conjunto de células epiteliales rodeadas por capilares sinusoides y fenestrados a los cuales estas células vuelcan sus secreciones. Las células se clasifican en cinco grupos:

1- Somatotropas.
2- Mamotropas.

3- Corticotropas.
5- Gonadotropas.
6- Tirotropas.
La adenohipófisis secreta una serie de hormonas trópicas que tienen acción sobre otras glándulas
endocrinas:
1- ACTH o adrenocorticotropina: hormona que tiene acción sobre la corteza suprarrenal.
2- TSH: hormona estimulante de tiroides o tirotropina: estimulante de la glándula tiroides.
3- Hormona de crecimiento, somatotropina, STH o GH: estimulante directo del crecimiento o de la formación de IGF-1.
4- Prolactina u hormona luteotrópica: hormona que estimula la producción de leche.
5- Gonadotropinas hipofisiarias: hormonas que regulan acciones a nivel de las gónadas. Estas son la LH u hormona luteinizante y FSH u hormona folículo estimulante.
La pars intermedia, produce la hormona melanocito estimulante.
La neurohipófisis libera a sangre oxitocina y hormona antidiurética o vasopresina.
La liberación de estas hormonas es estimulada o inhibida por factores hipotalámicos:
1- Hormona liberadora de corticotropina o CRH.
2- Hormona liberadora de tirotropina o TRH.
3- Hormona liberadora de gonadotropinas o GNRH.
4- Hormona liberadora de prolactina o PrRH.
5- Hormona inhibidora de prolactina o PrIH.
6- Hormona liberadora de GH o GHRH.
7- Hormona inhibitoria de GH, GHIH o somastatina.
8- Hormona estimuladora de hormona melanocito estimulante o MSHRH
9- Hormona inhibitoria de hormona melanocito estimulante o MSHIH.
Todas estas hormonas tiene la particularidad de ser hidrosolubles, de estructura polipeptídica y actuar sobre las células blanco (del lóbulo anterior o medio de la hipófisis) a través de receptores asociados a proteínas G triméricas.

22.3. Eje hipotalamo-hipofisis-adrenal

Es el conjunto de hormonas y glándulas que involucran el hipotálamo, la adenohipófisis y la corteza suprarrenal. A continuación veremos hormonas producidas por cada uno de los sectores mencionados y su mecanismos de acción

22.3.1 Hormona liberadora de corticotropina

Es un péptido de 41 AA que se origina a partir de un precursor de 194 AA y actúa sobre las células corticotropas de la hipófisis. También es sintetizada en la placenta. Su nombre recomendado es corticoliberina aunque también se lo conoce como factor liberador de corticotropina, y por sus siglas CRF o CRH por su nombre corticoprotin releasing factor or hormone, Figura 22.23. Tiene dos receptores CRFR1 y CRFR2 ambos asociados a Gs. Por otra parte tiene una proteína transportadora CRFBP que se une a CRF y lo inactiva. Se origina a partir de un precursor de 194 aminoácidos, al cual se le elimina un péptido señal de 24 aminoácidos, un propéptido de 129 aminoácidos y el CRF del extremo C terminal de 41 aminoácidos. En el extremo C terminal el aminoácido isoleucina se transforma en isoleucilamida.

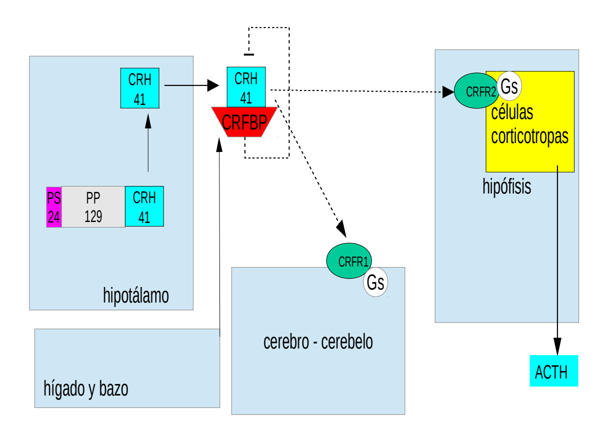


Figura 22.23. Esquema de secreción, transporte y acción de factor liberador de corticotropina (CRH). PS: péptido señal del precursor, PP: propéptido del precursos de CRH. CRFR1 CRFR2 receptores 1 y 2 de CRH. ACTH: adrenocorticotropina. El número en cada recuadro indica el número de aminoácidos de la estructura en cuestión.

Adrenocorticotropina o ACTH

El lóbulo anterior de la hipófisis, en particular sus células corticotropas son blanco de la hormona CRH y en respuesta a esta producen corticotropina o ACTH.

La ACTH es un polipéptido de 39 aminoácidos producidos por la acción de endopeptidasas a partir de un precursor de mayor peso molecular, la proopiomelanocortina (POMC), Figura 22.24.

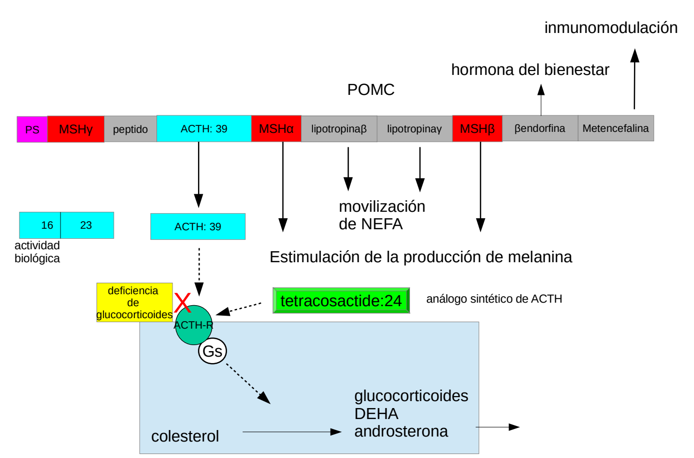


Figura 22.24. Síntesis y acción de la corticotropina (ACTH) a partir de la pro-opiomelanocortina (POMC). Se muestran los números de aminoácidos de algunos péptidos y el mecanismo de acción sobre el receptor de ACTH (ACTH-R).

La ACTH es un polipéptido, cuya función radica en los 16 aminoácidos del extremo N

terminal. El tetracosactide, un polipéptido sintético de 24 aminoácidos es un agonista del mismo receptor que ACTH, el ACTH-R, asociado a proteínas Gs. Cuando ACTH actúa sobre la corteza suprarrenal estimula la síntesis de esteroides de la familia de los glucocorticoides y hormonas sexuales como la dehidroepiandrosterona (DEHA). La deficiencia del gen que codifica al ACTH-R produce una patología conocida como deficiencia de glucocorticoides que será intratable con la administración de ACTH o tetracosactide.

La POMC además de ACTH produce otros polipéptidos con alta actividad biológica como las hormonas melanocito estimulantes MSHα MSHβ y MSHγ, que estimulan la producción de melanina. La lipotropinaβ y la lipotropinaγ estimulan el incremento de los ácidos grasos libres (NEFA), la metencefalina un inmunomodulador y las βendorfina, una hormona del bienestar.

Hormonas esteroideas

Las hormonas esteroideas son aquellas que tienen como estructura carbonada básica un derivado del ciclopentanoperhidrofenantreno. Estas hormonas se caracterizan por ser hidrofóbicas, circular en sangre ligadas a proteínas transportadoras y actuar a través de receptores intracelulares.

Las hormonas esteroideas se clasifican en

a- hormonas de la corteza suprarrenal, la que su vez se dividen en:

1- mineralocorticoides
2- glucocorticoides
3- andrógenos suprarrenales

b- hormonas sexuales producidas por gónadas y placenta

1- estrógenos
2- andrógenos
3- progestágenos.

Breve revisión de la síntesis de colesterol y sus destinos

Todas ellas se sintetizan a partir del colesterol, el cual es un esteroide que se produce a partir de acetil-CoA. A partir del acetil-CoA se forma hidroximetilglutarilCoA (HMGCoA) el que se transforma en ácido mevalónico por acción de la enzima HMGCoA reductasa, enzima clave en el proceso de síntesis ya que controla la velocidad de dicho proceso, por retroalimentación negativa realizada por el colesterol. El ácido mevalónico sufrirá una serie de reacciones antes de llegar a colesterol, pasando por diversas estructuras de la familia de los terpenos. El geranil pirofosfato es uno de estos terpenos, de importancia ya que a partir de él se forman compuestos químicos como el geranil geranilo que puede ser utilizado para un proceso conocido como prenilación de proteínas. Este proceso consiste en unir grupos terpenoides a las proteínas, dándole una estructura hidrofóbica que le permite a la proteína anclarse a la membrana biológica. Cabe mencionar en este momento este compuesto ya que moléculas como el geranil geranilo permiten el anclaje de estructuras proteicas, como por ejemplo, parte de las proteínas G triméricas de los receptores asociados a adenilil ciclasa y proteínas asociadas a otros receptores como las proteínas ras. El colesterol puede derivarse a través de diferentes grupos enzimáticos hacia la formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol que es el metabolito más activo de la vitamina D, que será discutido en detalle en el tema de hormonas que regulan el metabolismo fosfocálcico. Por otra parte puede formar ácidos biliares como el taurocolato y el quenodesoxicolato, proceso que es llevado a cabo en el hígado y estos productos son secretados con la bilis al duodeno y actúan como emulsionantes de las grasas ingeridas con los alimentos, favoreciendo así la digestión por las diferentes enzimas lipolíticas. Además, el

colesterol puede transformarse en progesterona, un esteroide a partir del cual pueden obtenerse todas las hormonas esteroideas. Entre las hormonas esteroideas derivada de la progesterona, se halla la dehidroepiandrosterona (DHEA) un andrógeno producido por la corteza suprarrenal del cual se deriva la testosterona, un andrógeno gonadal. A partir de este último, por acción de la enzima aromatasa se forma estradiol, el estrógeno más potente. Otros derivados de la progesterona son: la aldosterona, un mineralocorticoide producido por la zona glomerular de la corteza suprarrenal y los glucocorticoides, formados en la zona fascicular de la corteza suprarrenal, entre los cuales el más potente es el cortisol.

Visión general sobre la producción de hormonas esteroideas

La corteza suprarrenal comparte mecanismos de síntesis con las gónadas. Por otra parte produce algunas hormnas que están parcialmente relacionadas a la hipófisis y depende de otro sistema como ocurre con el sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS). La Figura 22.25 muestra un esquema del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal, hipotalamo-hipofisario-suprarrenal y el sistema RAAS.. El hipotálamo produce el factor liberador de gonadotropina (GnRH) que al actuar sobre células gonadotropas de la adenohipófisis estimula la liberación de gonadotropinas, las proteínas LH y FSH, cuya función es estimular la producción de andrógenos, estrógenos y progesterona por ovario y testículo.

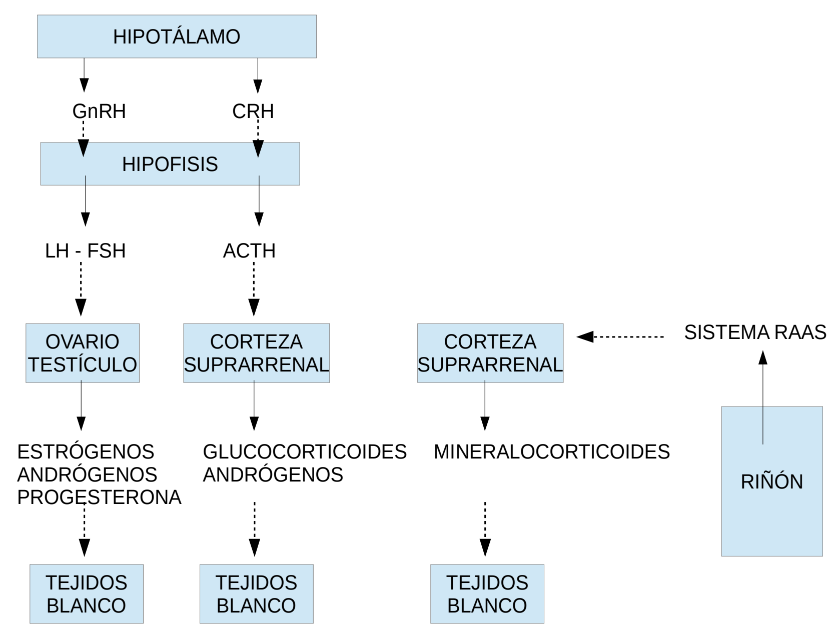


Figura 22.25. Eje hipotálamo hipofisario-gonadal y suprarrenal.

Por otra parte el hipotálamo produce la liberación del factor liberador de corticotropina (CRH) que al actuar sobre células corticotropas de la hipófisis, estimula la liberación de ACTH o corticotropina que actúa estimulando la liberación de glucocorticoides y andrógenos por la corteza suprarrenal. Por otra parte la generación de mineralocorticoides por la zona glomerular de la corteza suprarrenal se ve estimulada principalmente por el sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS).

Síntesis de hormonas esteroideas

A continuación desarrollaremos un breve detalle sobre todas las hormonas esteroideas. Las hormonas esteroideas constituyen un grupo de hormonas de estructura lipídica derivadas del colesterol. Podemos clasificarlas en los siguientes grupos:

1-glucocorticoides
2-andrógenos suprarrenales
3-mineralocorticoides
4-andrógenos gonadales
5-estrógenos
6-progesterona

Para entender su mecanismo de síntesis y la nomenclatura de los productos y de las enzimas intervinientes es imprescindible conocer la numeración de los carbonos del colesterol, que se muestra en la Figura 22.26.

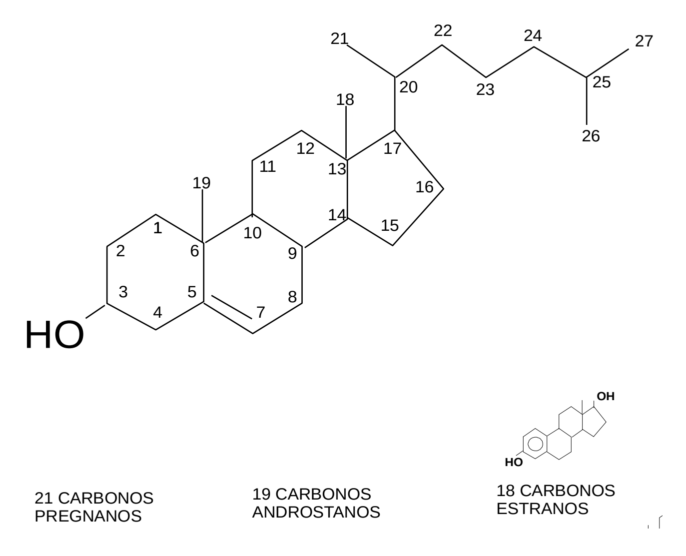


Figura 22.26. Estructura y numeración de los átomos de carbono del colesterol.

El colesterol está formado por el ciclopentanoperhidrofenantreno: C1 a C17, con ramificaciones C18 – C27. Las estructuras esteroideas derivadas del colesterol se engloban dentro de tres estructuras básicas dependiendo del número de carbonos remanentes luego de la acción enzimática: los pregnanos son esteroides de 21 carbonos dentro de los cuales se hallan la progesterona y aldosterona, entre otras. Los androstanos tienen 19 carbonos y se encuentran en este grupo la DHEA y la testosterona. Por otra parte los estranos tienen 18 carbonos y un anillo aromático entre los que se encuentra el estradiol.

La síntesis de las hormonas esteroideas ocurre en corteza suprarrenal, ovario y testículo. Cada uno de estos órganos o sectores de ellos producen diferentes hormonas dependiendo de la expresión de sus enzimas.

Si bien el mecanismo de síntesis es muy complejo, puede sintetizarse en los siguientes pasos:

1- El colesterol es transformado en pregnenolona por la enzima 20,22 desmolasa (o enzima cortante de la cadena lateral del colesterol).

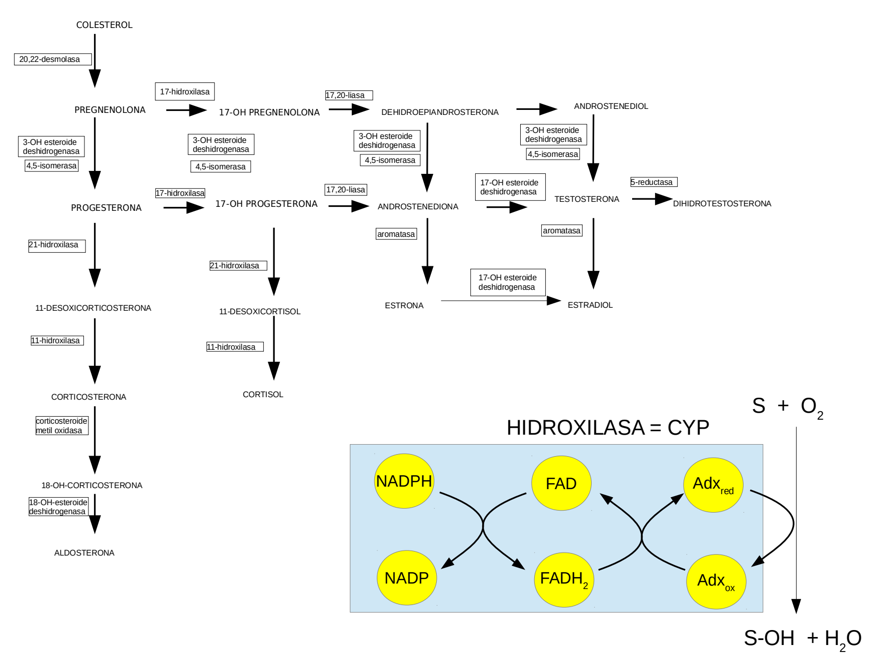


Figura 22.27. Síntesis de esteroides prescindiendo de estructuras químicas. Esquema general de acción de las hidroxilasas.

2- La pregnenolona por la enzima bifuncional 3-hidroxiesteroide deshidrogenasa 4,5 isomerasa (3-HSD) genera el gestano, progesterona.
3- A partir de progesterona y pregnenolona se forman los esteroides de 21 carbonos (pregnanos: gluco y mineralocorticoides), los esteroides de 19 carbonos (androstanos: andrógenos) y los esteroides de 18 carbonos (estranos: estrógenos).
4- Las hidroxilaciones de progesterona en C21, C11 y C18 dan aldosterona.
5- Las hidroxilaciones de progesterona en C17 y C11 dan cortisol.
6- La hidroxilación de pregnenolona en C17 y la ruptura del enlace 17,20 generan andrógeno suprarrenal dehidroepiandrosterona.
7- La reducción del carbono 17 y la deshidrogenación del OH 3 produce testosterona.
8- La pérdida del carbono 19 y aromatización del primer anillo del ciclopentanoperhidrofenantreno forman estradiol.

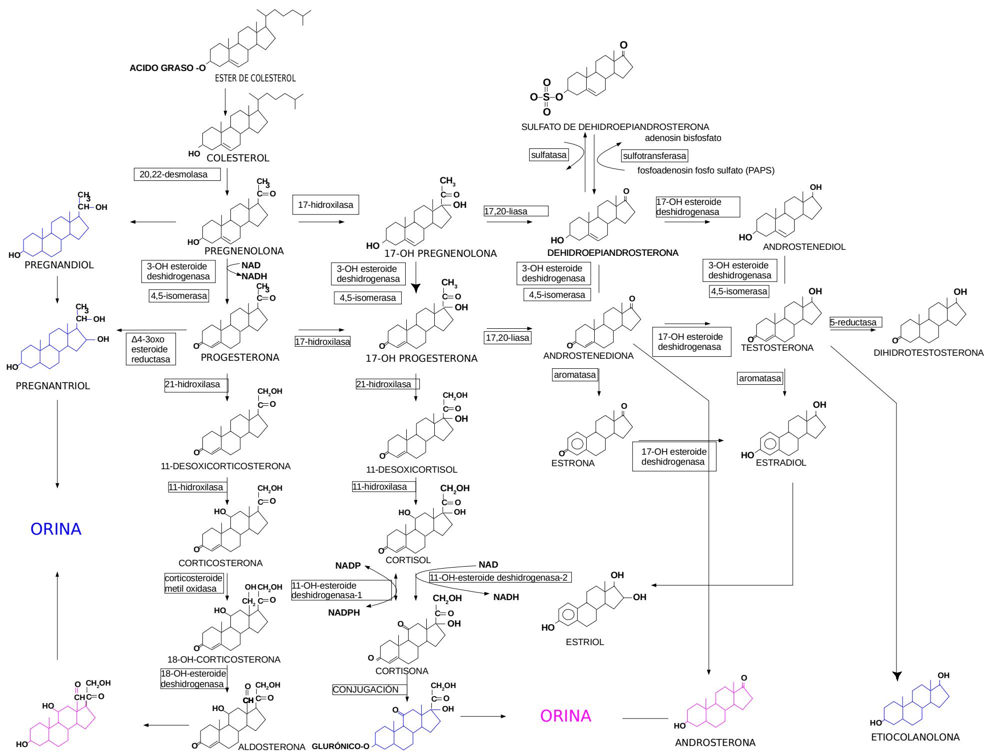


Figura 22.28. Síntesis de las hormonas esteroideas. En color se muestran productos de degradación que son excretados por orina.

Las enzimas hidroxilasas, abundantes en la esteroideogénesis, son enzimas que se identifican habitualmente con las letras CYP seguidas de números y letras. Estas enzimas agregan un oxhidrilo a un sustrato (S) que en la esteroideogénesis es un esteroide, generan agua y consumen oxígeno y NADPH. Como grupos prostéticos utilizan el FAD/FADH y una proteína conocida como adrenoxina (Adx).
La Figura 22.28 siguiente muestra la síntesis de hormonas esteroideas con detalles estructurales que se irán desglosando a lo largo de los temas siguientes.

22.3.2 Control de la esteroideogénesis

La esteroideogénesis se controla básicamente por las hormonas LH, FSH y ACTH, Figura 22.29. Estas hormonas actúan a través de receptores asociados a adenilil ciclasa, aumentando los niveles de AMPc y PKA. La estimulación de PKA básicamente aumenta la exposición de receptores de apoB100 que aumenta la captación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) acarreando así colesterol al interior de la célula, donde puede ser esterificado por la enzima acil-CoA colesterol Acil transferasa, que utiliza acil-CoA.

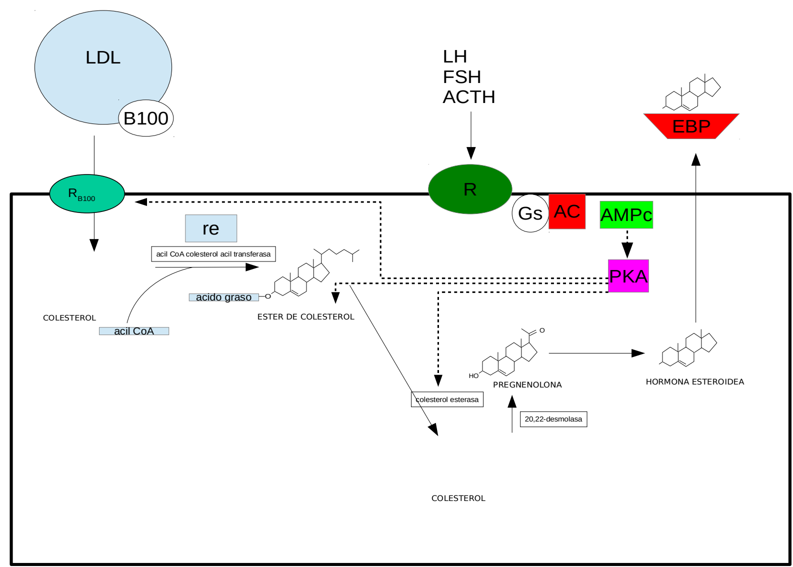


Figura 22.29. Control de la esteroideogénesis por acción de gonadotropinas (LH y FSH) y corticotropina (ACTH) estimulando vía AMPc la proteína quinasa A.

El colesterol esterificado luego será desesterificado por la enzima colesterol esterasa, también estimulada por PKA para formar colesterol, sustrato de la enzima desmolasa que forma el primer compuesto de la esteroideogénesis, la pregnenolona. Ésta luego sigue la sucesión de pasos mostrados en figuras anteriores para dar origen a las diferentes hormonas que son secretadas a la sangre y que por su carácter hidrofóbico son transportadas por proteínas transportados de esteroides (EBP)

Glucocorticoides

La Figura 22.30 muestra esquemáticamente la vía metabólica de síntesis de cortisol, el principal glucocorticoide sintetizado en la zona fascicular de la corteza suprarrenal. El cortisol se sintetiza por estímulo de la hormona hipofisaria ACTH, que hace su efecto sobre las células a través de receptores asociados a adenilil ciclasa. Ante la acción de ACTH se estimulará el paso de colesterol a pregnenolona por acción de la enzima 20,22 desmolasa. La pregnenolona luego es transformada en progesterona por acción de la enzima 3-hidroxiesteroide deshidrogenasa y la 4,5-isomerasa. La actividad enzimática 17-hidroxilasa forma a partir de pregnenolona y progesterona, 17-hidroxipregnenolona y 17-hidroxiprogesterona respectivamente. La 17-hidroxipregnenolona se transformará en 17- hidroxiprogesterona, la que por acción de la enzima 21-hidroxilasa forma el 11-desoxicortisol que por hidroxilación en el carbono 11 forma el cortisol en una reacción catalizada por la enzima 11-hidroxilasa. El cortisol podrá ser transformado reversiblemente a cortisona por acción de la 11-hidroxiesteroide deshidrogenasa de la cual existen dos isoenzimas. Los procesos mencionados pueden observarse con las estructura químicas correspondientes en la Figura 22.29. Los glucocorticoides son inactivados por reducción del primer anillo del

ciclopentanoperhidrofenantreno y luego conjugados con ácido glucurónico para su degradación.
La liberación de cortisol está aumentada en
1- Estrés.
2- Ejercicio.
3- Dolor.
4- Activación de inmunidad celular.
5- Hipoglucemia severa.
Disminuyen su liberación las endorfinas.
Los glucocorticoides tienen diversos efectos:
1- Aumentan la degradación de proteínas y la conversión de aminoácidos a glucosa por aumento de la glucogénesis. Además disminuyen el ingreso de glucosa a las células. Como consecuencia inducen balance nitrogenado negativo que conduce a debilidad muscular y además son hiperglucemiantes.
2- Aumentan la resorción ósea y disminuyen la diferenciación de osteoblastos, por lo que prevalece la resorción ósea por sobre la formación, produciendo pérdida de tejido óseo y fragilidad ósea.
3- Inhiben la fosfolipasa A2 que produce ácido araquidónico, el precursor de las prostaglandinas y leucotrienos, con rol importante en la inflamación por lo que tienen efecto antiinflamatorio e inmunosupresor.
4- Activan la lipólisis, pero también la lipogénesis centrípeta en lugares como cara y abdomen.

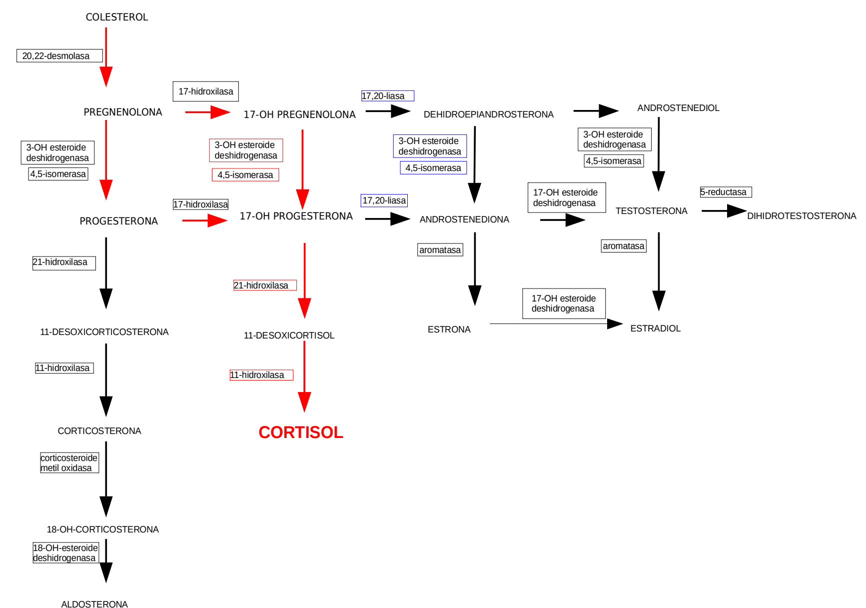
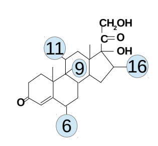


Figura 22.30. Síntesis de glucocorticoides.

Los glucocorticoides son administrados en búsqueda de su función antiinflamatoria e

inmunosupresora. Existe un gran número de glucocorticoides sintéticos que comparten la estructura básica con el cortisol, pero tienen modificaciones en algunos de sus carbonos. Las principales modificaciones se hallan sobre los carbonos 6, 9, 11 y 16 del ciclopentanoperhidrofenantreno. La Figura 22.31 muestra algunos corticoides sintéticos según el grupo químico presente en los carbonos mencionados. Estos compuestos difieren fundamentalmente en su estructura química que puede aportarle más efecto sobre un determinado tipo de células que otros. En general el desarrollo de glucocorticoides busca potenciar efectos deseables, como ser su acción antiinflamatoria, pero disminuir el efecto negativos sobre el tejido óseo.



6	9	11	16	nombre
H	H	C=0	H	prednisona
H	H	OH	H	prednisolona
CH_3	H	OH	H	metilprednisona
H	F	OH	CH_3Beta	betametasona
H	F	OH	CH_3Alfa	dexametasona
H	F	OH	H	isofluoropredona
H	F	OH	OHAlfa	triancinolona
H	Cl	OH	CH_3Beta	beclometasona

Figura 22.31. Estructura química de los glucocorticoides sintéticos. En círculos celeste se muestran los carbonos que sufren modificación en sus grupos químicos y en la tabla se muestra el nombre de algunos corticoides sintéticos según los grupo que existan en los carbonos indicados en cada columna.

Andrógenos suprarrenales

La Figura 22.1 muestra en color azul la vía de síntesis de estos esteroides en la zona reticular de la corteza suprarrenal.

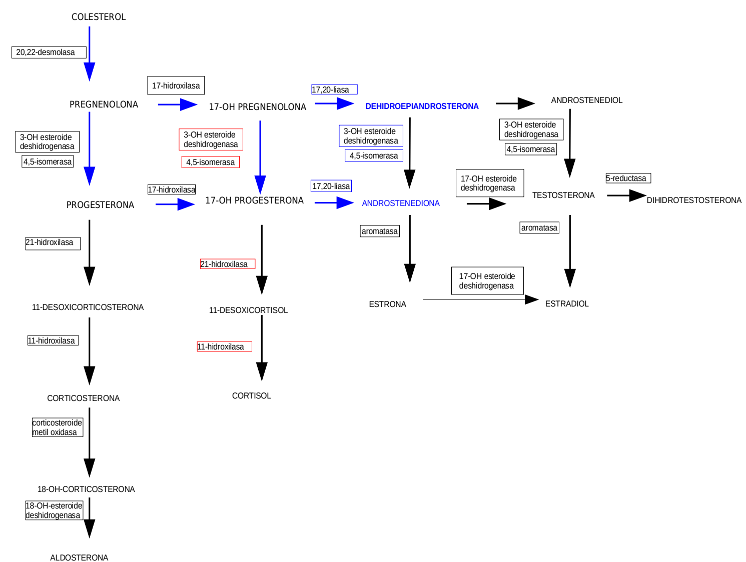


Figura 22.32. Síntesis de andrógenos suprarrenales dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona.

La vía de síntesis es igual a la de glucocorticoides hasta la enzima 17-hidroxilasa inclusive. Luego la acción de la enzima 17-20 liasa produce la escisión de la cadena de dos carbonos del C17 formando a partir de la 17-hidroxipregnenolona a la dehidroepiandrosterona (DHEA) y a partir de la 17-hidroxiprogesterona a la androstenediona. La DHEA puede formar DHEA sulfato por acción de una sulfotransferasa que utiliza como dador de sulfato al fosfoadenosil fosfosulfato (PAPS) que se transforma en fosfoadenosil fosfato o adenosin bisfosfato. La DHEA sulfato actúa como un reservorio de la hormona. La vía de síntesis con sus estructuras químicas se puede observar en la Figura 22.28

22.4. Eje hipotálamo hipofisario tiroideo

El eje hipotalámico-hipofisiario-tiroideo involucra al hipotálamo y la hormona liberadora de tirotrofina (TRH) que actúa sobre células tirotropas de la adenohipófisis. Ésta como respuesta genera la hormona estimulante de tiroides (TSH) que estimula en la porción folicular de la glándula tiroides la producción y secreción de hormonas tiroideas como la triyodotironina (T3) y tetrayodotironina (T4), Figura 22.33. A continuación se desarrollan detalles de los términos presentados.



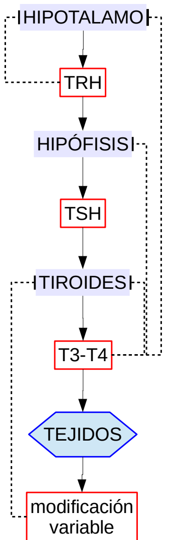


Figura 22.33. Eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo, hormona liberadora de tirotrofina (TRH),hormona estimulante de tiroides (TSH) y hormonas tiroideas (T3 y T4).

22.4.1 Hormona liberadora de tirotropina

También conocida como TRH, TRF o factor liberador de tirotropina o tiroliberina. Es un péptido de 3 aminoácidos que se origina a partir de la protiroliberina, de secuencia por piroglutamato – histidil–prolinamida. El TRF actúa sobre las células tirotropas de la adenohipófisis a través de receptores asociados a Gq-FLC Figura 22.42.

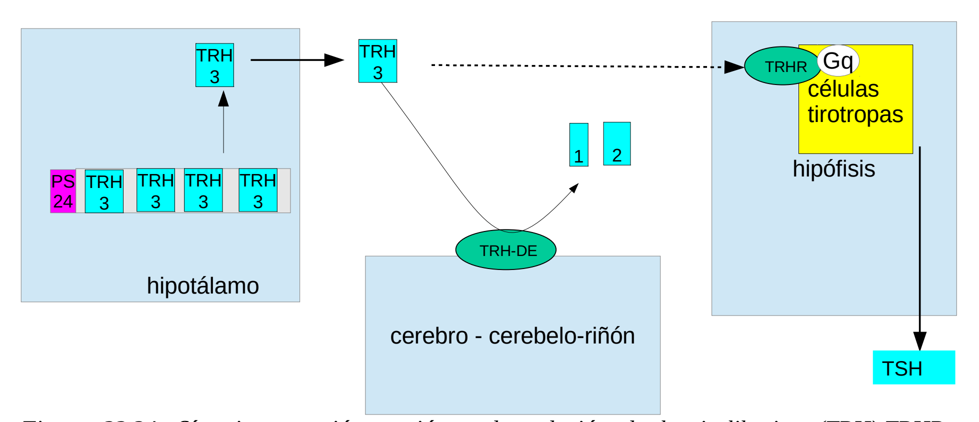


Figura 22.34. Síntesis, secreción, acción y degradación de la tiroliberina (TRH).TRHR: receptorde TRH. TSH tirotrofina u hormona estimulante de tiroides. TRH-DE. TRH degradating ectoenzyme. El número en cada recuadro indica el número de aminoácidos de la estructura en cuestión.

En membranas de células del sistema nervioso y riñón, existe una enzima la TRH-degradating ectoenzime (TRH-DE) que hidroliza el ácido piroglutámico de TRH eliminando su actividad.

22.4.2 Tirotropina

La tirotropina, también conocida como TSH es una hormona formada por dos cadenas conocidas como TSHβ de 112 aminoácidos y cadena α de 92 aminoácidos, que es común a otras hormonas de la hipófisis: LH, FSH y a la gonadotrofina coriónica humana (HCG) producida por placenta, Figura 22.35.

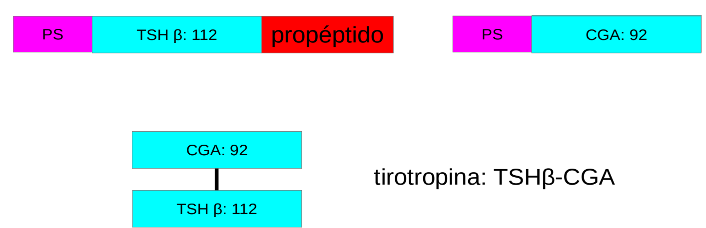


Figura 22.35. Precursores del la TSH. CGA es conocida también como subunidad alfa.Los números indican la cantidad de aminoácidos de cada cadena

La TSH es producida por hipófisis ante el estímulo de la hormona liberadora de tirotropina (TRH). La TSH actúa sobre las células blanco en la glándula tiroides a través de un receptor de TSH (TSH-R) que ejerce su acción estimulando la producción de hormonas tiroideas: T3 y T4 a partir de un precursor, la tiroglobulina.

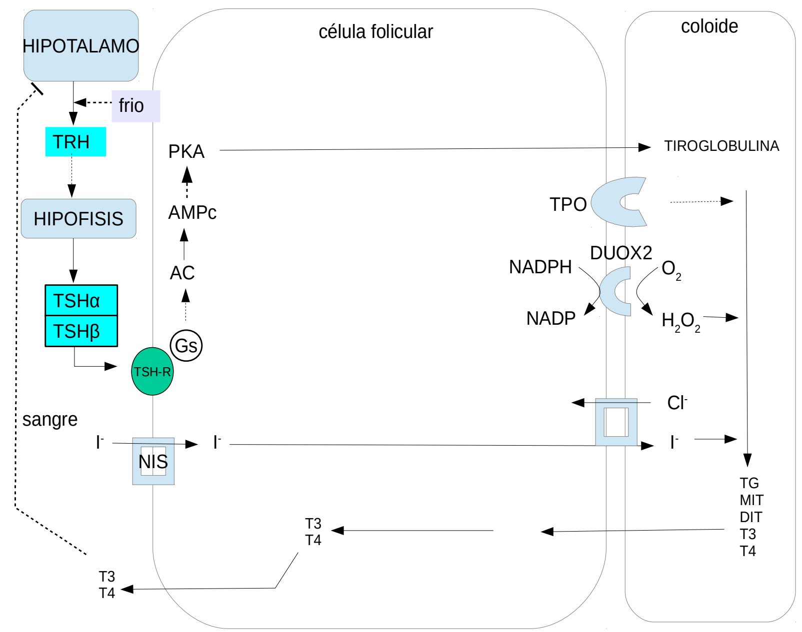


Figura 22.36. Secreción de TSH por hipófisis y su acción sobre el receptor de TSH (TSH-R).

La TSH ejerce su efecto sobre el receptor que utiliza AMPc como segundo mensajero y activa PKA favoreciendo la producción de tiroglobulina y de hormonas tiroideas.

22.4.3 Hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas son un grupo de hormonas derivadas de aminoácidos producidas por la parte folicular de la glándula tiroides, conocidas normalmente como T4 y T3. La T4 se conoce también como tiroxina o tetrayodotironina y la T3 como triyodotironina. Ante estímulos como por ejemplo el frío, a partir del hipotálamo se produce la hormona o factor liberador de tirotropina (TRH) que actúa sobre las células tirotropas de la adenohipófisis estimulando la producción y liberación de tirotropina u hormona estimulante de tiroides (TSH) la que al actuar sobre los receptores de TSH (TSH-R) de la glándula tiroides, estimula la formación de las hormonas tiroideas, T3 y T4. Estas hormonas actúan luego sobre los tejidos blancos o sobre las glándulas productoras de las hormonas mencionadas produciendo retroalimentación negativa.

22.4.4 Uso del ioduro en la síntesis de hormonas tiroideas

La síntesis de las hormonas tiroideas requiere del aporte de ioduro entre los micronutrientes de la dieta. El déficit de ioduro impedirá la síntesis de T3 y T4 con aumento de TSH y estímulo permanente de la glándula que conducirá a un aumento del tamaño de la glándula, situación conocida como bocio endémico. Las necesidades diarias de ioduro rondan los 100-150 ug/día, Figura 22.37. El ioduro se absorbe en intestino y se transporta en sangre unido a proteínas. La fracción libre puede excretarse por orina o bien incorporarse a la glándula tiroides a través de un cotransportador sodio ioduro (NIS).

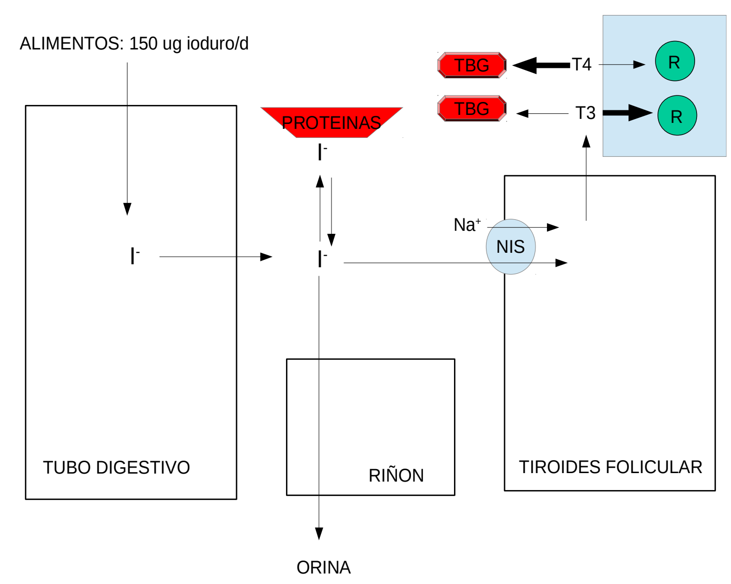


Figura 22.37. Absorción y distribución del ioduro en sintonía con la síntesis y efecto de T3 y T4. NIS: cotransportador sodio ioduro, R: receptor de hormonas tiroideas, TGB globulina ligadora de tiroxina.

Las hormonas tiroideas ejercen su efecto a nivel de los tejido blancos a través de receptores

intracelulares que comparte propiedades básicas con receptores de otras hormonas de este tipo. El receptor que tiene un sitio de unión al ADN, se halla en general inactivo por unión a proteínas del shock térmico (Hsp), cuando la hormona se une al receptor se libera de Hsp y expone sitios de unión al ADN, se dimeriza con el receptor de retinoide RXR y se une a elementos de respuesta a las hormonas tiroideas (TRE) del ADN modificando la expresión de genes necesarios para llevar a cabo la función.

Existen dos tipos de receptores. Los de tipo alfa (TR-alfa) tienen alta expresión en los tejidos y median fundamentalmente la acción de T3 y T4. Por otra parte los de tipo beta, se hallan también expresados en los tejidos pero en menor proporción y se expresan más en cerebro, atribuyéndose a ellos la retroalimentación negativa inducida por las hormonas.

22.4.5 Estructura de la hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas se sintetizan sobre una proteína conocida como tiroglobulina a partir de sus residuos de tirosina. En la Figura 22.38 se muestran estructuras básicas a partir de las cuales se derivan T3 y T4

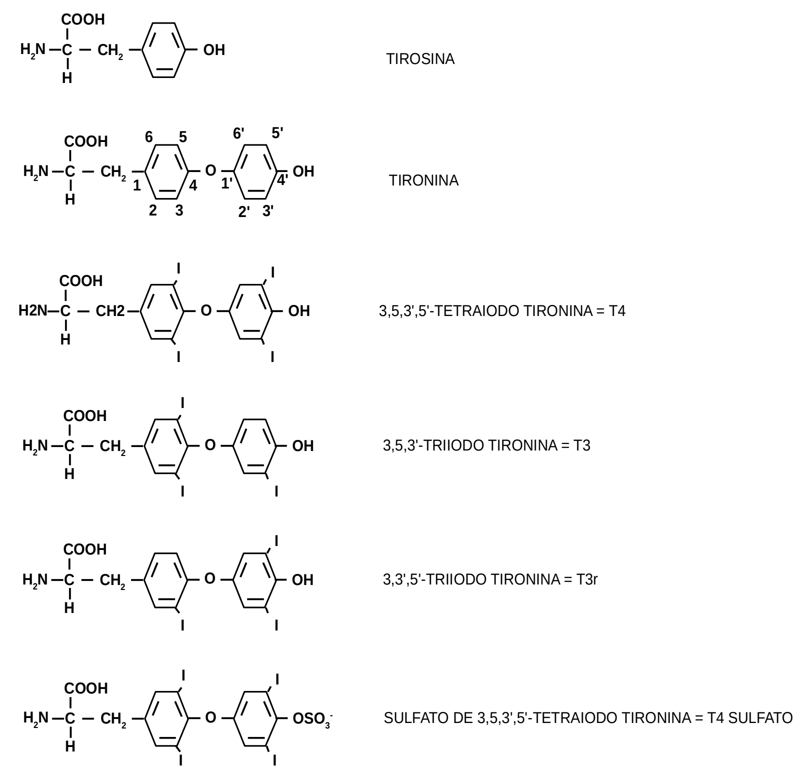


Figura 22.38. Estructuras básicas de las hormonas tiroideas. Se muestran precursores y derivados de excreción.

Las hormonas tiroideas se obtienen a partir de tirosina mientras esta se halla en la estructura primaria de la proteína tiroglobulina, fenómeno que ocurre en el coloide de la zona folicular de

la glándula. La estructura básica de la hormona es la tironina, cuya estructura contiene dos anillos aromáticos, numerados sus carbonos del 1 al 6 o del 1' al 6' en el segundo anillo. La inclusión de iodo en las posición 3,5,3',5' da origen a la 3,5,3',5'-tetrayodotironina o T4, la presencia de iodo en las posición 3,5,3' da origen a la 3,5,3'-triyodotironina o T3. Si el iodo se encuentra en las posición 3,3',5', da origen a la 3,3',5'-triyodotironina o T3 reversa (T3r) un isómero de menor actividad. La actividad hormonal está ligada a la presencia de iodo en las posición 3 y 5 del primer anillo aromático.

Los productos de excreción en general tienen grupos hidrofílicos en el oxhidrilo del segundo anillo aromático, como por ejemplo el sulfato de T4, Figura 22.38.

La incorporación de iodo a las tirosinas se lleva a cabo por la acción de dos enzimas conocidas como tiroperoxidasa o peroxidasa tiroidea (TPO) y por la dual oxigenasa (DUOX) que aporta peróxido de hidrógeno. En primer lugar se agrega uno o dos ioduros en posición 3 y 5 de los residuos de tirosina formando un residuo monoyodotirosil (MIT) o diyodotirosil (DIT), dependiendo que sea uno o dos iodos agregados. Luego se condensan dos DIT formando una T4 o un DIT y un MIT formando T3, que quedan incluidas en la molécula de tiroglobulina hasta su utilización.

22.4.6 Síntesis de T3 y T4

Como mencionamos un aumento de TRH, estimulará la secreción de TSH por hipófisis la que actúa sobre receptores de TSH (TSH-R) en tiroides. Estos receptores de siete dominios transmembrana y asociados a proteínas Gs aumentan los niveles de AMPc y estimulan una serie de proteínas que aumentan la expresión del monómero de tiroglobulina (TG) la que será secretada al coloide, Figura 22.39.

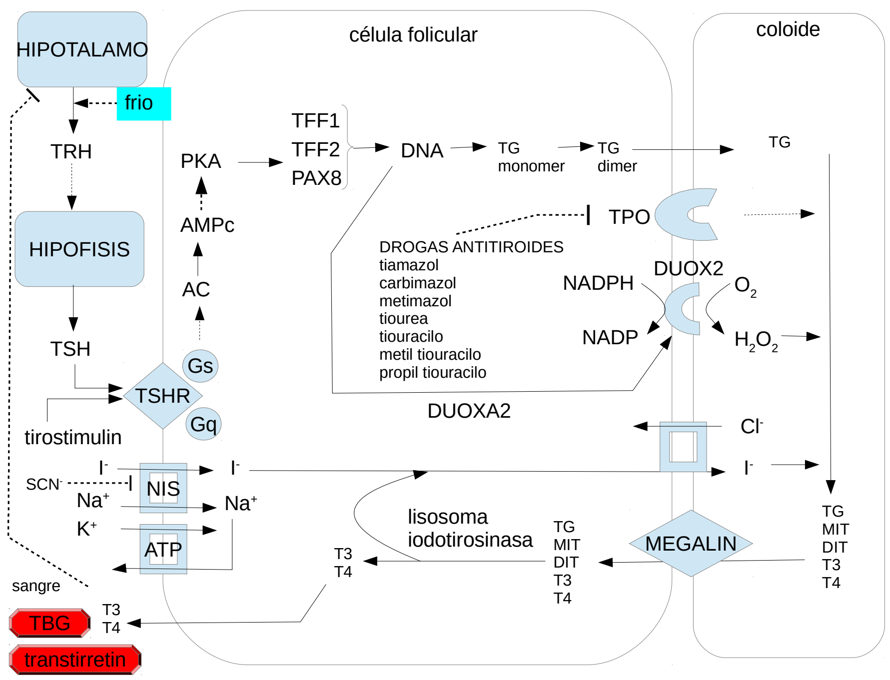


Figura 22.39. Síntesis y secreción de T3 y T4. Referencias y explicaciones en el texto.

El estímulo de TSH además estimula la captación de ioduro a través del cotransportador sodio ioduro (NIS) que aprovecha el gradiente del sodio creado por la Na-K-ATPas. El ioduro del citoplasma de la célula folicular es llevado al coloide por un contratransportador ioduro-cloruro y es incorporado para formar MIT, DIT, T3 y T4 en la tiroglobulina por acción de la enzima tiroperoxidasa (TPO) con el aporte de peróxido de hidrógeno generado por la enzima dual oxigenasa (DUOX2) que utiliza oxígeno y NADPH en su función. Ante el estímulo de TSH además se estimula la captación de TG y su digestión en lisosomas por enzimas que liberan DIT, MIT, T3 y T4. MIT y DIT son desyodadas por iodotirosinasas siendo el iodo reutilizado, mientras que T3 y T4 son secretados a sangre donde son transportadas por proteínas como la globulina ligadora de tiroxina (TBG) y la transtiretina. T4 tiene más afinidad por las proteínas transportadoras, quedando menos hormona libre y por ende tendrá menos actividad. Contrariamente, T3 tiene menos afinidad por las proteínas transportadoras y es una forma hormonal más activa. T4 es también transformada a T3 en tejidos blancos por la acción de la enzima 5'-desyodasa o bien puede ser transformada en T3r por la acción de la 5-desyodasa.

Las drogas antitiroideas pueden inhibir la acción de la TPO disminuyendo la formación de T3 y T4.

Las patologías asociadas a déficit en los genes que originan las proteínas involucradas en síntesis, secreción y efectos de T3 son numerosas y se resaltan en la Figura 22.40 .

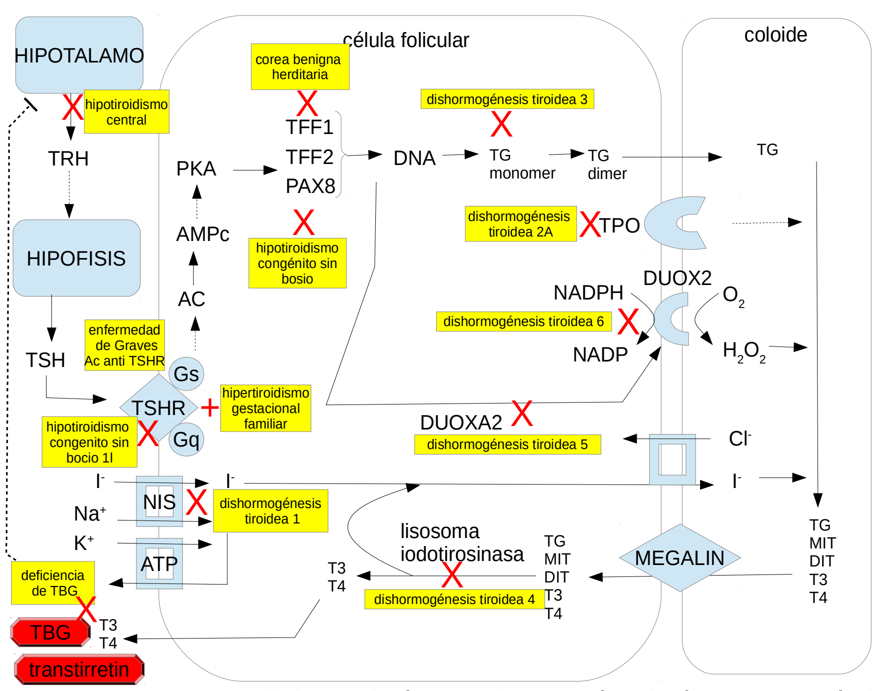


Figura 22.40. En recuadro amarillo las patología asociadas a proteínas de síntesis y secreción de T3 y T4.

El déficit de TRH produce el hipotiroidismo central. La falta de acción de TSH-R por déficit en el gen que lo codifica, se expresa como Hipotiroidismo Congénito Sin Bocio Tipo 1 y cursa con déficit tiroideo. La presencia de anticuerpos anti TSH-R determina la presencia de la Enfermedad de Graves que se caracteriza por representar un gran porcentaje de casos de hipertiroidismo. El Hipertiroidismo Gestacional Familiar es una patología en que TSH-R tiene acción constitutiva llevando a hiperfunción de la glándula. Varias patologías conocidas como dishormogénesis tiroideas cursan con hipotiroidismo y se hallan asociadas a déficit de varias proteínas entre ellas la TG, TPO, DUOX2, NIS y la iodotirosinasa. La deficiencia de TBG también producirá hipotiroidismo por déficit en su transporte que podría ser compensando con aumento y acción de la transtiretina.

22.4.7 *Activación, catabolismo y excreción de hormonas tiroideas*

T4 puede activarse a T3 a través de la enzima 5'-desyodasa, también conocida como iodotironina desiodinasa, de la cual hay dos isoformas 1 y 2. Pero también puede transformarse en T3r, su forma menos activa, por acción de la enzima 5-deyodasa, Figura 22.41.

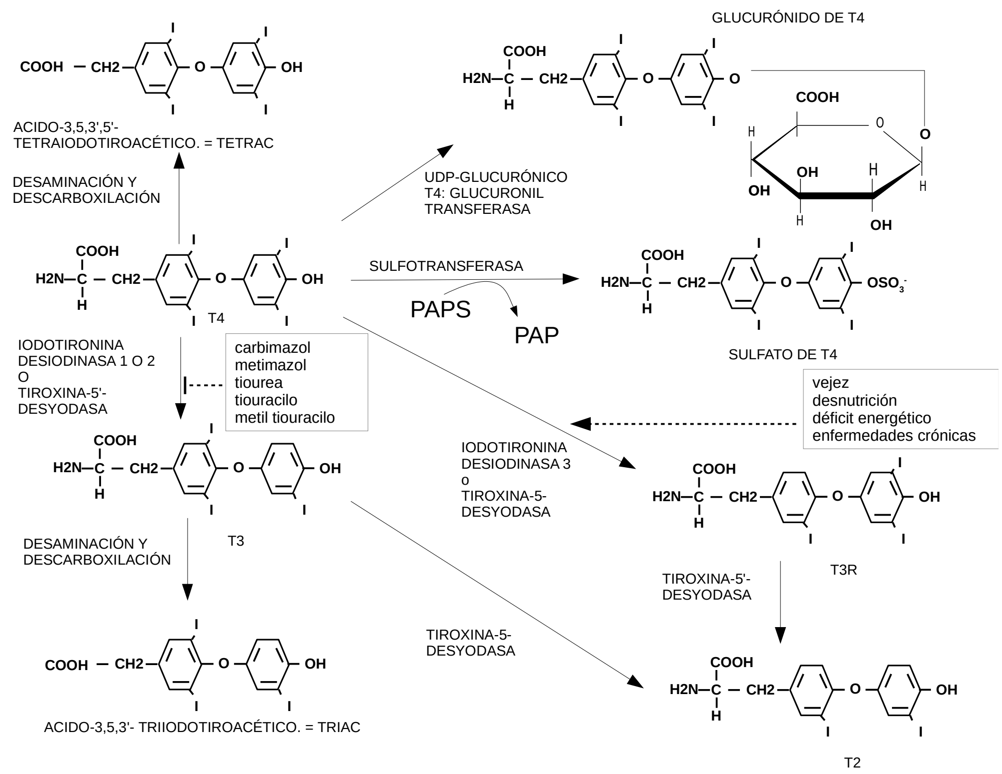


Figura 22.41. Activación de T4 y catabolismo de las hormonas tiroideas.

La acción de enzimas que producen la desaminación y descarboxilación de T4 y T3 forman respectivamente el ácido-3,5,3',5'-tetrayodotiroacético (TETRAC) y el ácido-3,5,3'-triyodotiroacético (TRIAC), sin actividad. También puede formarse T2 a partir de T3 por la acción de la 5-desyodasa o a partir de T3r por la 5'-desyodasa. Por otra parte T3 y T4 pueden sulfatarse por acción de una enzima sulfotransferasa que utilizando el dador de sulfato fosfoadenosilfosfosulfato (PAPS) genera T3 o T4 sulfato, de mayor solubilidad que puede excretarse por orina. La acción de la enzima glucuronil transferasa puede agregar ácido glucurónico a partir del UDPglucurónico formando el glucurónido de T3 o T4 de mayor solubilidad en agua y excreción urinaria. Las drogas antitiroideas mencionadas como inhibidoras de la enzima tiroperoxidasa también tienen acción a nivel tisular inhibiendo la acción de la enzima tiroxina-5'-desyodasa que transforma T4 en T3.

22.4.8 Efecto de las hormonas tiroideas

Dentro de los efectos fisiológicos de T3 y T4 tenemos: estimulación de la síntesis proteica, de las bombas de transporte, el transporte de glucosa, consumo de glucosa, lípidos y aminoácidos. Como consecuencia aumenta al consumo de oxígeno y el metabolismo basal. La hipofunción de las hormonas tiroideas conduce a descenso de la síntesis proteica y como consecuencia retardo de crecimiento y también se observa disminución del metabolismo basal y el consumo

de oxígeno. La hipofunción si se acompaña de integridad de los receptores de las hormonas y sus estructura corriente abajo, se trata con la administración oral de levotiroxina, un isómero de la dextrotiroxina o T4 con vida media más larga. En la Figura 22.42 se muestra la estructura y nombre sistemático de ambas estructuras. Ambas estructuras tienen afinidad por el receptor de hormonas tiroideas.

(2S)-2-amino-3-[4-(4-hydroxy-3,5-diiodophenoxy)-3,5-diiodophenyl]propanoiato de sodio

(2R)-2-amino-3-[4-(4-hydroxy-3,5-diiodophenoxy)-3,5-diiodophenyl]propanoic acid

Figura 22.42. Estructura de la levotiroxina (arriba) y T4 o dextrotiroxina (abajo). En rojo se resalta el cambio en la isomería óptica del carbono 2.

La hiperfunción de las hormonas tiroideas puede ser tratado con drogas antitiroideas que actúan inhibiendo la tiroperoxidasa a nivel de la tiroides disminuyendo la producción y secreción hormonal. Estas sustancias también actúan inhibiendo la 5'-desyodasa que transforma a T4 en su derivado más activo la T3. Estas drogas presentan en su estructura tiourea y son derivadas de ésta y del tiamazol y tiouracilo. Cuentan entre ellas el metimazol, carbimazol, metil tiouracilo y propiltiouracilo, Figura 22.43.

TIOUREA · CARBIMAZOL · METIMAZOL · PROPILTIOURACILO · TIOURACILO · METILTIOURACILO

Figura 22.43. Estructuras químicas de las drogas antitiroideas.

22.5. Hormona de crecimiento

La hormona de crecimiento, también conocida como somatotrofina o GH es producida por las células somatotropas de la hipófisis bajo la activación de la hormona liberadora de somatotrofina (GHRH) o la inhibición de la somatostatina (SST).

22.5.1 Hormona liberadora de somatotropina

También conocida como somatoliberina o GHRH, es un péptido originado a partir de un precursor de 108 aminoácidos que actúa por receptores asociados a Gs, Figura 22.44. El déficit de GHRF produce *el* Déficit Aislado de GH 1B, caracterizado por una disminución de GH plasmática.

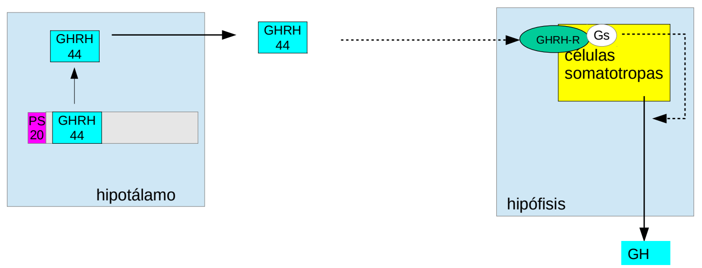


Figura 22.44. Producción y acción de la hormona liberadora de somatotropina (GHRH) sobre su receptor (GHRH-R) y producción de la hormona de crecimiento (GH). El número en cada recuadro indica el número de aminoácidos de la estructura en cuestión.

22.5.2 Somatostatina

También conocida como hormona inhibitoria de GH (GHIH) o SST, son péptidos de 14 aminoácidos (SST14) o de 28 aminoácidos (SST28), que surgen por procesamiento de un precursor. Además de inhibir la secreción de GH, hacen lo mismo con la insulina y el glucagón, Figura 22.45. Tiene diferentes tipos de receptores y según donde se hallan son las funciones que cumplen: SSTR3 y SSTR5: inhiben la liberación de GH. Ambos se expresan en hipófisis.

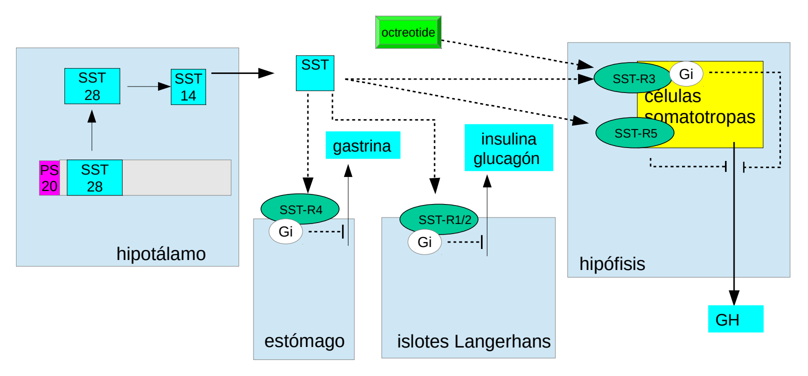


Figura 22.45. Producción de somatostatina 28 (SST28) y somatostatina 14 (SST14) y su acción sobre receptores de somatostatina 3 y 5 (SST-R3 – SST-R5) dependientes de proteínas G inhibitorias (Gi) en células somatotropas productoras de hormona de crecimiento (GH). El número en cada recuadro indica el número de aminoácidos de la estructura en cuestión.

SSTR4: inhibe secreción gastrina y secretina y se expresa en estómago y otros órganos. SSTR1 y SSTR2: inhiben secreción de insulina y glucagón. Se expresan en células alfa y beta de

islotes pancreáticos. Estos receptores actúan por Gi.
El octreotide es un octapéptido sintético con actividad similar a la SST que se utiliza para tratamiento de hiperproducción de GH como la acromegalia. Secuencia: fen-cis-fen-trp-lis-tre-cis-ser, con un puente disulfuro entre ambas cisteínas. Se administra por vía subcutánea y se ha utilizado con fines de tratamientos en desordenes ligados a GH, insulina, glucagón, etc.

22.5.3 Hormona de crecimiento

La hormona de crecimiento, somatotropina o GH es producida por las células somatotropas de la adenohipófisis bajo estímulo del factor liberador de GH (GHRH) e inhibida por la somatostatina (SST), que actúan sobre receptores de adenilil ciclasa ligadas a Gs y Gi, respectivamente, Figura 22.46.Sobre los tejidos blanco 'blandos', aumenta la gluconeogénesis e inhibe la glucólisis y la entrada de glucosa a la célula, con una clara acción hiperglucemiante, de allí que la hiperglucemia frene su secreción a través de la SST. También aumenta la síntesis de ARN y proteínas. Como una clara hormona de acción durante el ayuno, es estimulada su secreción por éste y GH estimula la lipólisis, produciendo energía a partir de los lípidos de reserva.

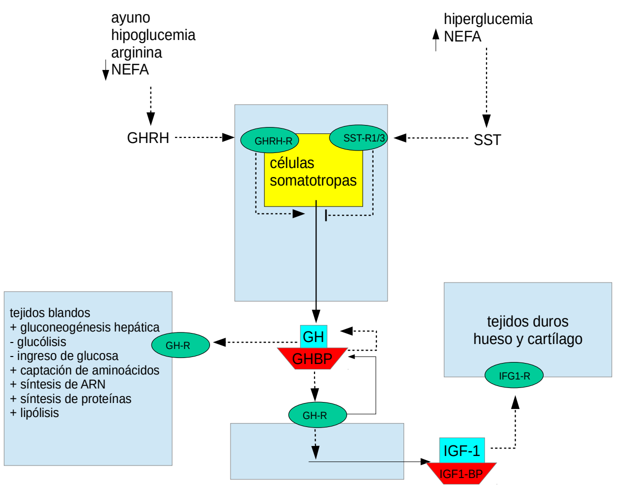


Figura 22.46. Liberación de hormona de crecimiento (GH) estimulada por la hormona liberadora de GH (GHRH) e inhibida por la somatostatina (SST). GH en sangres se liga a la proteina ligadora de GH (GHBP) y actúa en tejidos blancos a través de receptores de GH (GH-R). GH estimula la liberación de factor insulinosimil-1 (IGF-1) que se liga a proteínas transportadoras de IFG-1 (IGF1-BP).

La GH liberada se une en sangre a la proteína transportadora de GH (GHNP) que es el dominio extracelular del receptor de GH, cuya liberación se realiza por una proteasa conocida como ADAMS7, Figura 22.47.
GHBP aumenta la acción de GH, por lo que cerrando un lazo de retroalimentación negativa, cuando GH se une al receptor inhibe a ADAMS7. Por otra parte y con el mismo fin, la unión de

GH al receptor activa el sistema JAK/STAT y activa la ubiquitinación del receptor que lo conduce a su degradación por proteosomas. Existe un receptor GHR2 que es inactivo ante la acción de GH. Los mecanismos de acción mediados por STAT involucran en general efectos genómicos.

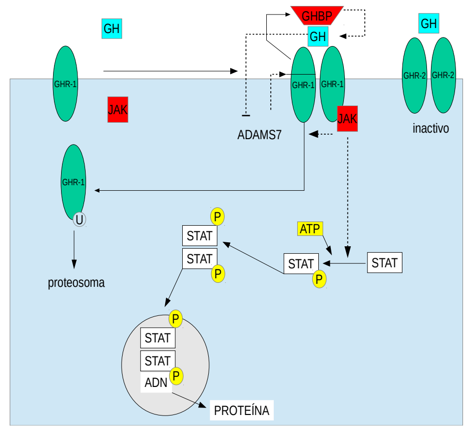


Figura 22.47. Efecto de GH sobre el receptor (GH-R1) y la formación de la proteína ligadora de GH (GHBP) a partir del dominio extracelular del receptor. El GH-R1 se degrada por agregado de ubiquitina (U) y acción del proteosoma.

En algunos tejidos estimula la liberación de la somatomedina C, IGF-1 o factor insulino simil 1, proteína con homología por insulina que puede actuar sobre receptores de IGF-1 así como sobre receptores de insulina. El IFG-1 hace efecto indirecto de GH sobre tejidos duros como hueso y cartílago.

Numerosas patologías de origen genético afectan la acción de GH, Figura 22.48.

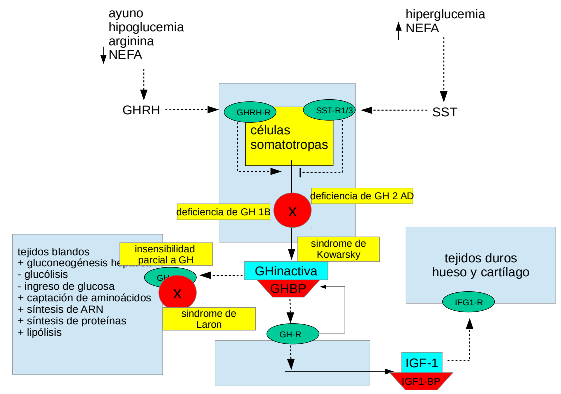


Figura 22.48. En recuadros amarillos las patologías cuyas características se discuten en el texto.

La Deficiencia de GH 2 es una entidad autosómica dominante asociada al gen de GH. La Deficiencia de GH 1B está asociada a una disminución de la secreción de GH y en la deficiencias de GH 1A hay disminución de GH asociada a anticuerpos anti GH. El Síndrome de Kowarsky se caracteriza por una molécula de GH circulante inactiva y el Síndrome de Laron así como la Insensibilidad Parcial a GH están asociadas a alteraciones en la moléculas del receptor de GH

IGF-1

El factor insulinosimil -1 (IFG-1) o somatomedina C es una hormona producida bajo el estímulo de GH y que tiene efectos similares a la insulina, actuando sobre receptores de IGF-1 y de insulina (INS-R). IGF-1es un péptido de 69 aminoácidos generado a partir de un precursor que incluye varias secuencias aminoacídicas adicionales. Existen varias proteínas transportadoras IFGBP1-6 que tienen efectos activadores e inhibidores de IGF-1. La unión como en el caso de todas las proteínas transportadoras aumenta el tiempo de vida media de la hormona.

La unión de IGF-1 a INS-R o IGF1-R tiene efecto estimulador del consumo de glucosa, la osificación y desarrollo muscular, con efecto negativo sobre la apoptosis, Figura 22.49.

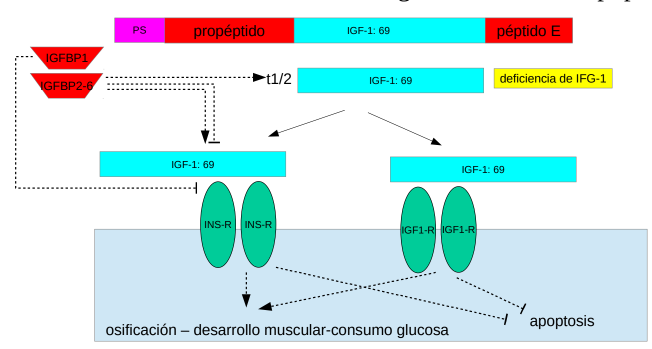


Figura 22.49. Efecto de IGF-1 sobre el receptor de insulina (INS-R) y sobre el receptor de IGF-1 (IGF1-R). IGF-1 tiene varias proteínas ligadoras en sangre (IFGBP1/6) que tienen efectos activadores e inhibidores de IGF-1.

IGF-2

El factor insulino símil 2 o somatomedia A es un péptido similar a IGF-1 pero su efecto es a nivel fetal. Alteraciones del gen dan déficit de IGF-2 alterando el desarrollo fetal. Tal es el caso del Síndrome de Silver Russel y la restricción severa recesiva del crecimiento asociada al cromosoma X.

22.6. Eje hipotálamo-hipofisario-gonadal

Es el conjunto formado por el hipotálamo, la adenohipófisis, los ovarios y téstículos, incluyendo las hormonas que vinculan estos órganos y los tejidos blancos. Como en los ejes anteriores, el hipotálamo secreta la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) que actúan estimulando las células gonadotropas de la adenohipófisis que como respuesta generan las hormonas luteinizantes (LH) y la hormona folículo



estimulante (FSH). Las hormonas LH y FSH actúan sobre ovario y testículo estimulando la síntesis de hormonas sexuales: estrógenos, testosterona y progesterona.

Hormona liberadora de gonadotropina

Es un decapéptido conocido como gonadoliberina o GnRH que se genera en hipotálamo y tiene su efecto sobre las células gonadotropas de la hipófisis regulando la liberación de las gonadotrofinas LH y FSH, Figura 22.50.

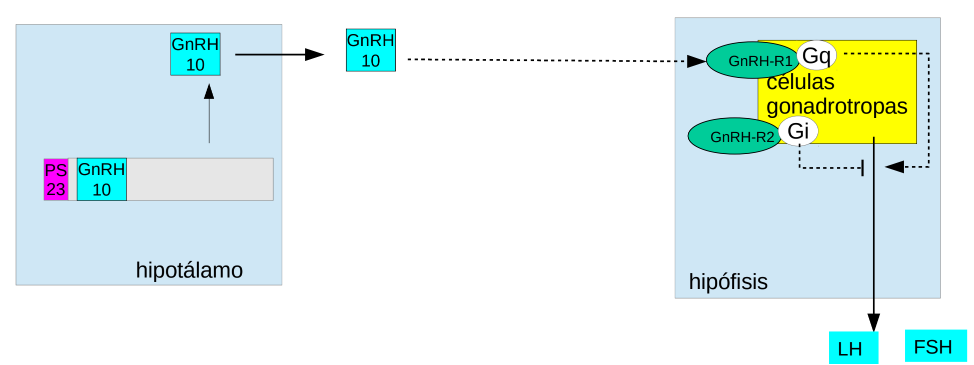


Figura 22.50. Síntesis, liberación y acción de la gonadoliberin (GnRH). En células gonadotropas se hallan dos receptores (GnRH-R1 y GnRH-R2). Las celulas gonadotropas producen hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH) ante la acción de TRH. El número en cada recuadro indica el número de aminoácidos de la estructura en cuestión.

Actúa por receptor asociado a Gq-FLC asociado al receptor GnRH-R1. El déficit de este receptor produce la enfermedad Hipogonadismo Hipogonadotrópico 7. Otro receptor, el GnRh-R2 que actuaría como receptor inhibidor.

Gonadotropinas

Las gonadotropinas: hormona luteinizante (LH) y hormona folículoestimulante (FSH) son dímeros que tienen en común la cadena alfa, la cual es común también a TSH y HCG. La cadena beta es diferente en cada proteína, Figura 22.26.

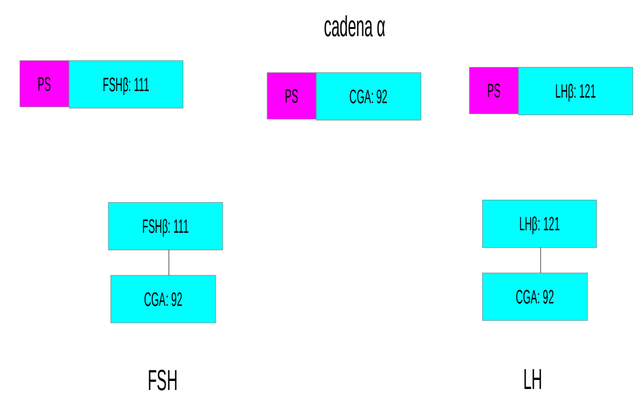


Figura 22.51. Estructura de la hormona folículo estimulante (FSH) y de hormona luteinizante (LH). La cadena alfa (CGA) es común a ambas. Todos los precursores tiene un péptido señal (PS). El número que acompaña cada nombre es la cantidad de aminoácidos constituyentes.

La liberación de gonadotropinas por las células luteotrópicas de la adenohipófisis es estimulada por el factor liberador de gonadotropinas (GnRH), Figura 22.52.

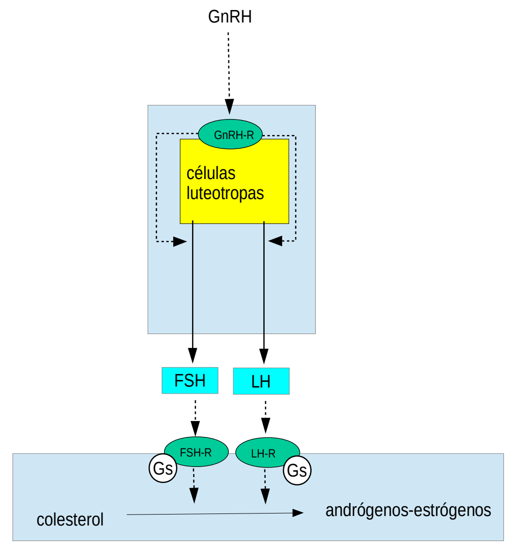


Figura 22.52. Liberación de hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH) por la acción del factor liberador de gonadotropinas (GnRH) sobre el receptor de GnRH (GnRH-R). LH y FSH hacen su efecto en células blanco por sendos receptores dependientes de proteínas G trimericas estimuladoras de adenilil ciclasa (Gs).

La acción de LH y FSH sobre las células blanco en ovario y testículo se hace a través de receptores asociados a adenilil ciclasa y proteínas G triméricas de la familia Gs. El resultado de la estimulación es el aumento de la síntesis de andrógenos y estrógenos a partir de colesterol,

tema que veremos en detalle al estudiar las hormonas esteroideas.

22.7. Testosterona y dihidrotestosterona

La testosterona se sintetiza básicamente en células de la teca del folículo en desarrollo y en las células de Leydig del testículo. Su producción es estimulada por la acción de LH y su vía de síntesis es similar a la de las hormonas sexuales adrenales, salvo que se agrega una nueva enzima la 17-hidroxiesteroide deshidrogenasa que forma androstenediol a partir de DHEA y testosterona a a partir de androstenediona. El androstenediol luego es transformado en testosterona. La testosterona puede transformarse en un derivado más activo: la dihidrotestosterona, por acción de la enzima 5-reductasa, Figura 22.53.

La testosterona como toda hormona esteroidea es transportada en sangre por proteínas transportadoras y su efecto a nivel de los tejidos blancos los hace a través de receptores intracelulares mediando efectos genómicos.

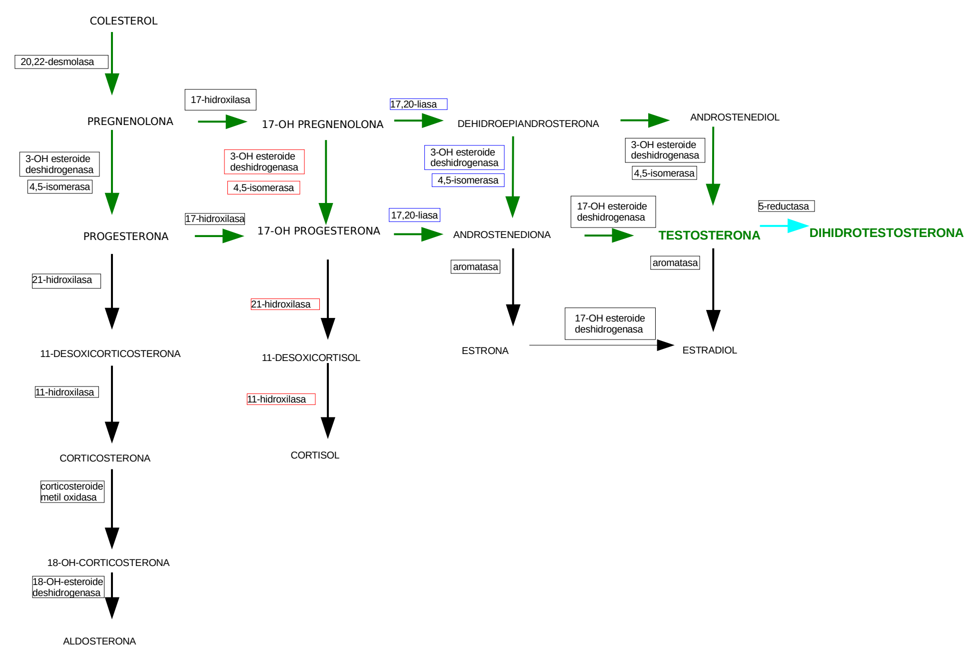


Figura 22.53. En flechas verdes la síntesis de hormonas sexuales masculinas: testosterona y dihidrotestosterona.

En general las hormonas sexuales presentan los siguientes efectos:

1- Estimulan el desarrollo y función de órganos sexuales secundarios para el transporte de óvulos y espermatozoides para la fecundación.
2- Regulan por retroalimentación la liberación de hormonas hipotalámicas del eje hipotálamo - hipofisario-gonadal: GnRH, LH y FSH.
3- Modifican la forma somática según el sexo.

4- Mantienen al embrión en fases iniciales de la gestación.
Las funciones específicas de la testosterona y dihidrotestosterona son:
1- Aumentan la actividad de ADN y ARN polimerasa.
2- Estimulan el crecimiento de órganos sexuales masculinos.
3- Estimulan el desarrollo de folículos pilosos generan barba y vello pubiano de forma romboidal.
4- Producen retroceso de la línea de implante capilar.
5- Estimulan el crecimiento y la secreción de las glándulas sebáceas.
6- estimulan el crecimiento en largo de los huesos en un principio y luego aceleran la calcificación del cartílago de crecimiento.
7- Producen engrosamiento de cuerdas vocales.
8- Aumentan los niveles de eritropoyetina, como consecuencia el aumento del número de glóbulos rojos y el hematocrito.
9- Disminuyen los niveles de HDL y aumentan VLDL.
Su concentración varía durante la vida del hombre. En la etapa embrionaria y fetal aumenta para disminuir al momento del parto. Luego en la pubertad aumenta, manteniéndose elevado para luego decrecer después de los 60 años, Figura 22.54.

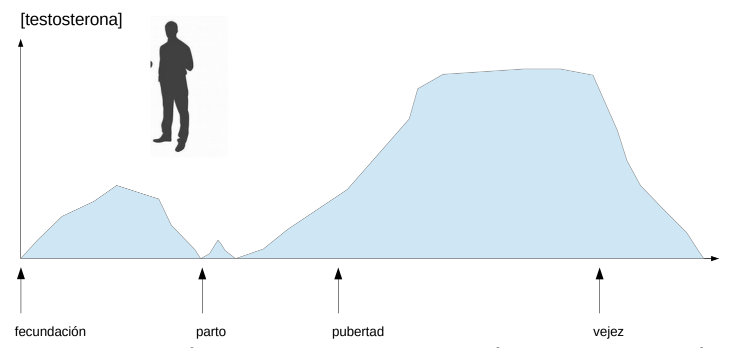


Figura 22.54. El área celeste muestra la variación de la concentración de testosterona a lo largo de la vida del hombre de manera esquemática.

22.7.1 Estrógenos

Los estrógenos se sintetizan a partir de andrógenos. El estradiol, el estrógeno más potente se sintetiza a partir de testosterona por acción de la enzima aromatasa. Esta enzima agrega dobles ligaduras al primer ciclo del ciclo pentanoperhidrofenantreno, creando una estructura aromática. De esta manera se forma estrona a partir de androstenediona y estradiol a partir de testosterona, Figura 22.55. El resto de las enzimas para la síntesis a partir de colesterol son las mismas.

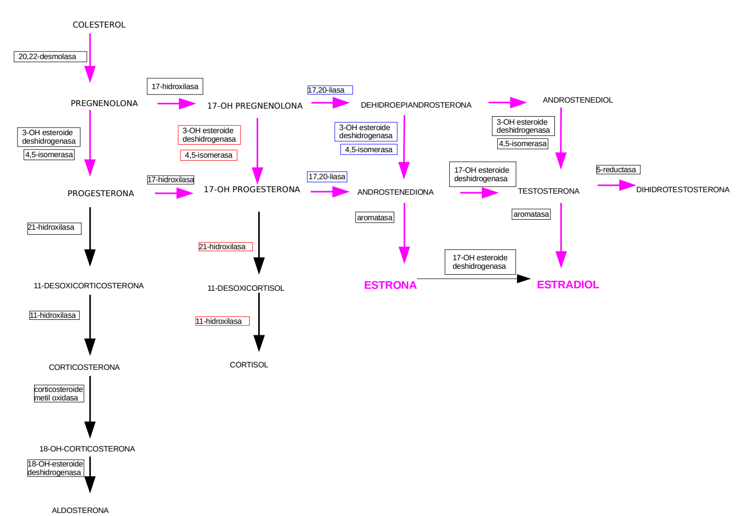


Figura 22.55. En flechas de color rosado se resalta la vía de síntesis de estradiol. En letras del mismo color los estrógenos.

La Figura 22.56 muestra la síntesis de estrógenos y andrógenos en las células de ovario y testículo.

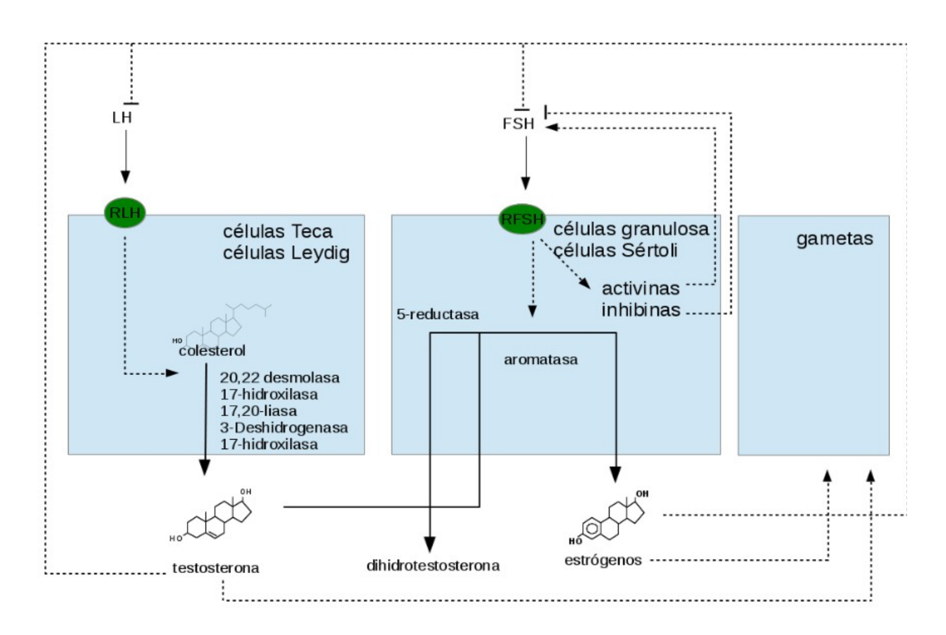


Figura 22.56. Relación entre células de ovario y testículo, las gonadotropinas hipofisarias y la producción de estrógenos y andrógenos gonadales.

El estradiol se sintetiza principalmente en ovario, más precisamente en el ovocito, en los folículos preovulatorios. En la teca de éstos, la LH estimula la esteroideogénesis, produciéndose testosterona. Esta hormona no es procesada en las células de la teca y pasa a las células de la capa conocida como granulosa. En estas células es transformado a estradiol por acción de la aromatasa, formándose también activinas e inhibinas que controlan la producción de esteroides y gonadotropinas. El folículo en desarrollo produce testosterona y a partir de ésta estrógenos, estimulado por la LH, Figura 22.57. El folículo dominante preovulatorio producirá estrógenos y progesterona, ambos en mayor proporción, teniendo los estrógenos y la progesterona un rol importante en la maduración del folículo y la preparación del útero y glándulas mamarias. Luego de la ovulación, la eliminación del ovocito deja a las células de la teca que se trasforman en cuerpo lúteo y producen predominantemente progesterona por acción de la LH

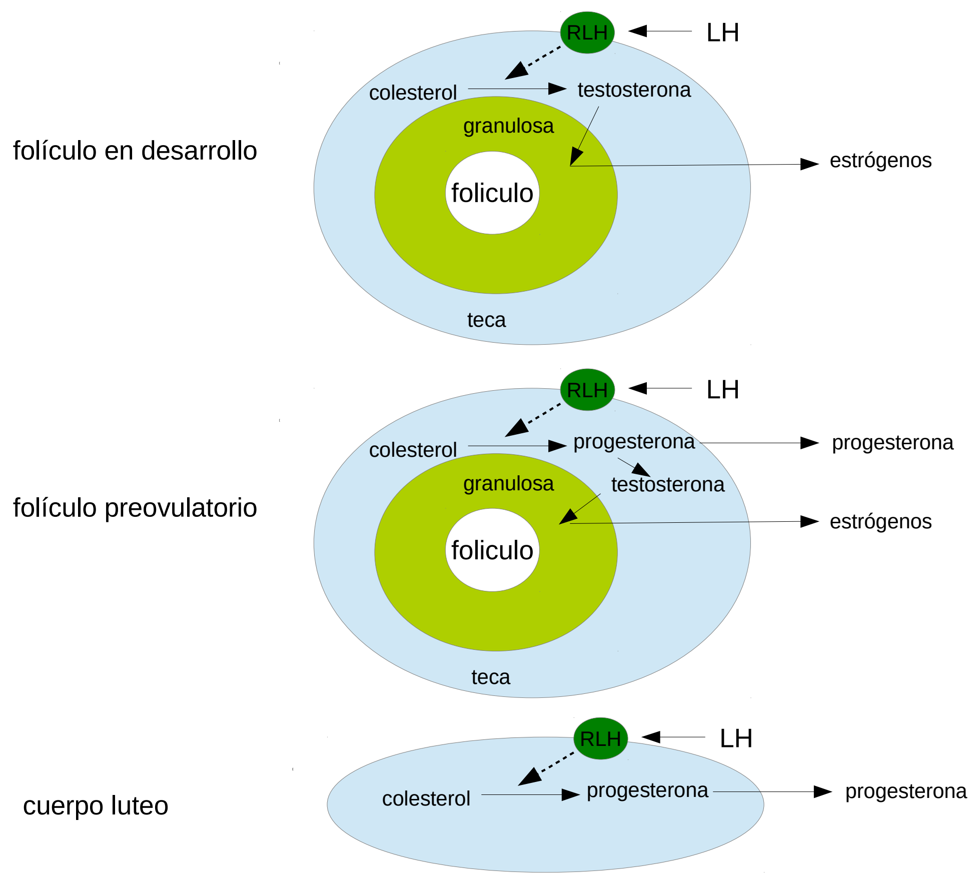


Figura 22.57. Producción de esteroides por diferentes estadios del folículo.

Los estrógenos no tienen un nivel sanguíneo constante a lo largo de la vida. En primer

lugar tienen un aumento durante la fase embrionaria y fetal para caer en el parto y volver a subir en la pubertad, Figura 22.58, y retornar a valores bajos a partir del climaterio. En la edad adulta una mujer tendrá niveles relativamente constantes de estrógenos, con variaciones producidas por el ciclo menstrual. Las hormonas hipofisarias siguen un patrón similar a lo largo de la vida, con variaciones importantes durante el ciclo menstrual.

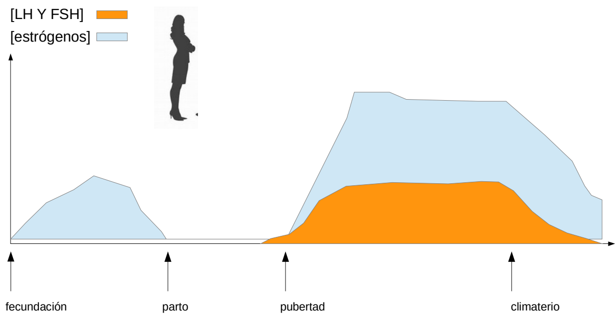


Figura 22.58. Variación de la concentración sanguínea de estrogenos durante la vida de una mujer. Las áreas celeste y naranja muestran de manera esquemática la variación de la concentración de estrógenos y gonadotropinas hipofisarias, respectivamente.

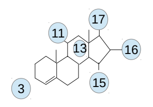
Los efectos más importantes de los estrógenos se pueden resumir en los siguientes:

1- Contribuye al desarrollo de glándula mamaria en conjunto con prolactina.
2- Estimulan el desarrollo de órganos sexuales.
3- Estimulan el depósito de tejido adiposo.
4- Aumentan la fortaleza del tejido óseo por disminución de la resorción.
5- Aumentan la retención de sodio.
6- Estimulan el crecimiento óseo longitudinal, pero luego favorecen la calcificación del cartílago de crecimiento y el detenimiento del crecimiento en altura.

22.7.2 Fármacos relacionados a estrógenos

Anticonceptivos

Los estrógenos y progestágenos son administrados con fines anticonceptivos por actuar disminuyendo la producción de GnRH. Existen estrógenos y progestágenos sintéticos. Los progestágenos tienen una estructura básica representada en la Figura 22.59.



3	11	13	15-16	17	nombre
HON=	H	CH_2CH_3	C-C	$-O-COOCH_3$ / -C≡CH	norgestimato
H	$=CH_2$	CH_2CH_3	C-C	-OH / -C≡CH	desogestrel
O	H	CH_2CH_3	C-C	-OH / -C≡CH	norgestrel
O	H	H	C-C	-OH / -C≡CH	noretisterona
O	H	CH_2CH_3	C=C	-OH / -C≡CH	gestodeno

Figura 22.59. Estructura química básica de los progestágenos y en círculos celeste se muestran los carbonos que sufren modificación química (las 5 primeras columnas de la tabla muestran el grupo químico que se halla en cada carbono) para dar cada progestágeno.

Por su parte los estrógenos sintéticos se caracterizan por tener un anillo aromático en el ciclopentanoperhidrofenantreno. El etinil estradiol es uno de los anticonceptivos orales más utilizados y se administra como mestranol o metiletinilestradiol, el que es desmetilado para dar la droga activa, Figura 22.60.

OH
C≡CH
H_3C-O
desmetilación
MESTRANIOL (prodroga)
OH
C≡CH
HO
ETINIL ESTRADIOL
progestágenos sintéticos
liberación de GnRH

Figura 22.60. Síntesis de etinil estradiol a partir de la prodroga mestranol.

Inhibidores de aromatasa

Existen tumores de mama que potencian su crecimiento en función de la presencia de estrógenos. En esta situación niveles bajos de estrógenos favorecen el tratamiento y la evolución. Para estas situaciones existen sustancias conocidas como inhibidores de la enzima aromatasa que inhiben dicha enzima. Entre los inhibidores existen drogas con estructura esteroidea como el exemestano y no esteroidea como el letrozol.

Moduladores selectivos del receptor de estrógenos

Los moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERMS), actúan sobre los receptores alfa y beta de estrógenos produciendo efectos mayores en ciertos tejidos y menores en otros. Estos compuestos disminuyen el efecto del estradiol sobre el tejido mamario, siendo útil para el

tratamiento de cáncer de mama respondedor a estrógenos. Por ejemplo el tamoxifeno

Fitoestrógenos
Algunas sustancias como la genisteína tiene una ligera acción estrogénica produciendo diferentes efectos. Tiene acción sobre algunos mecanismos de señalización que involucran proteínas cascada abajo de los receptores de adenil ciclasa y se le atribuyen efectos beneficiosos sobre el sistema circulatorio y el metabolismo de los lípidos. La genisteína pertenece a la familia de los fitoestrógenos e isoflavonas.

22.8. Hormonas relacionadas a la lactancia

Si bien son diversas las hormonas que se verán relacionadas a este proceso. La oxitocina producida por hipotálamo y secretada por las pars distalis de la hipófisis tienen un papel importante en la eyección de leche y la prolactina en la producción.

22.8.1 Hormona liberadora de prolactina

También conocida como PrRH. Actúa por mecanismo de receptores asociados a proteína Ras y receptores de tirosin quinasa intrínseco, Figura 22.61.

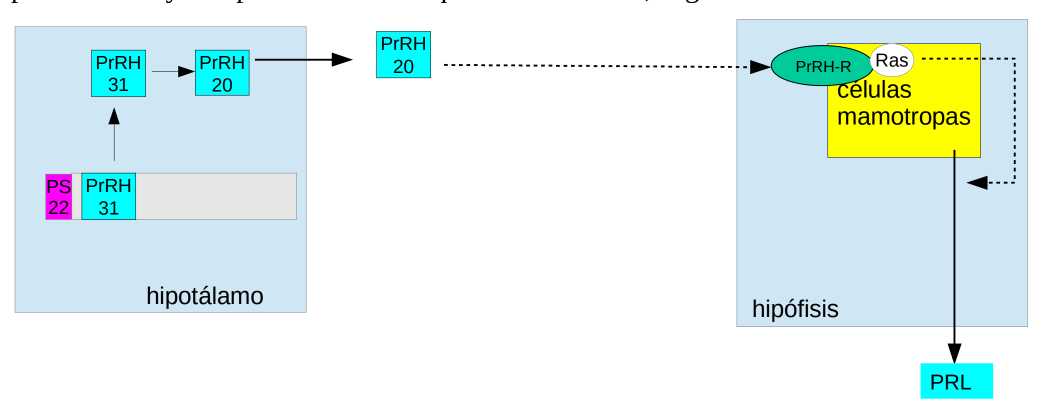


Figura 22.61. Síntesis y acción del factor liberador de prolactina (PrRH), su receptor en las células mamotropas (PrRH-R) y su estimulación de la liberación de prolactina (PRL). El número en cada recuadro indica el número de aminoácidos de la estructura en cuestión.

22.8.2 Hormona inhibidora de prolactina (PrIH)

No es un péptido sino el derivado del aminoácido tirosina, la dopamina.

22.8.3 Prolactina

La prolactina (PRL) u hormona lactogénica o lactotrópica es producida por las células lactotropas de la adenohipófisis a partir de un precursor y su forma activa tiene 191 aminoácidos, aunque existen otras formas circulantes de la hormona. La prolactina se secreta estimulada por la hormona hipotalámica liberadora de prolactina (PrRH) que estimula su secreción vía receptores de adenilil ciclasa ligados a Gs. Por otra parte la dopamina inhibe la secreción de PrL por las células lactotropas actuando por receptores de dopamina asociados a proteínas Gi. La cabergolina y la bromocriptina son dos agonistas del receptor de dopamina que tienen efecto inhibitorio sobre la secreción de PRL y son utilizados en casos de hiperprolactinemia, Figura 22.62.

La PRL actúa sobre las células de la glándula mamaria a través de receptores de tirosin quinasa extrínseco asociados a JAK/STAT que aumentan la síntesis de proteínas de la leche como la caseína, betalactoalbúmina y galactosil transferasa encargada de la síntesis de lactosa. Los estrógenos si bien aumentan la proliferación de las células de la glándula mamaria, tienen efecto inhibitorio en la producción de leche. Por otra parte la oxitocina, estimula la eyección de leche estimulando la contracción de las células mioepiteliales del alvéolo mamario.

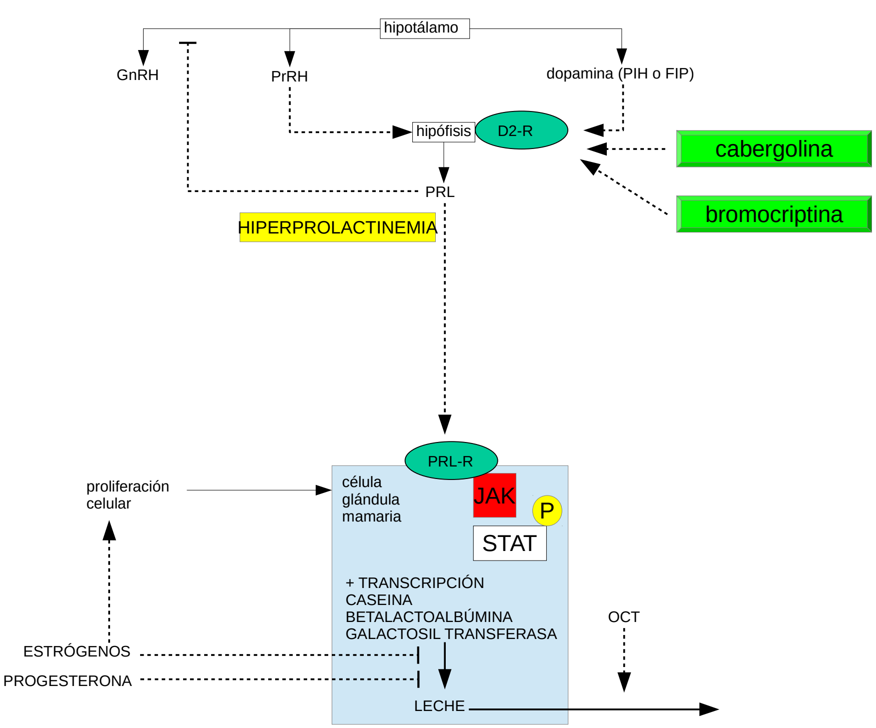


Figura 22.62. Secreción de prolactina (PRL) por hipófisis estimulada por el factor liberador de prolactina (PrRH) e inhibida por dopamina. Se muestra el efecto inhibitorio de PRL sobre la liberación de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y el efecto estimulatorio de prolactina sobre la glándula mamaria a través de su receptor (PRL-R).

22.8.4 Oxitocina

Es un nonapéptido de la siguiente secuencia Cis-tir-ile-gln-asn-cis-pro-leu-gli. Actúa en las células blanco a través de receptores asociados a proteínas Gq y FLC. La oxitocina produce la contracción del músculo liso de útero y de las células mioepiteliales de la glándula mamaria, produciendo la eyección de leche.

Regulación de la secreción y efectos

Estimula su secreción: succión del pezón y distensión vaginal. Su efecto es la contracción de la musculatura lisa uterina y de las células mioepiteliales de la glándula mamaria, Figura 22.63.

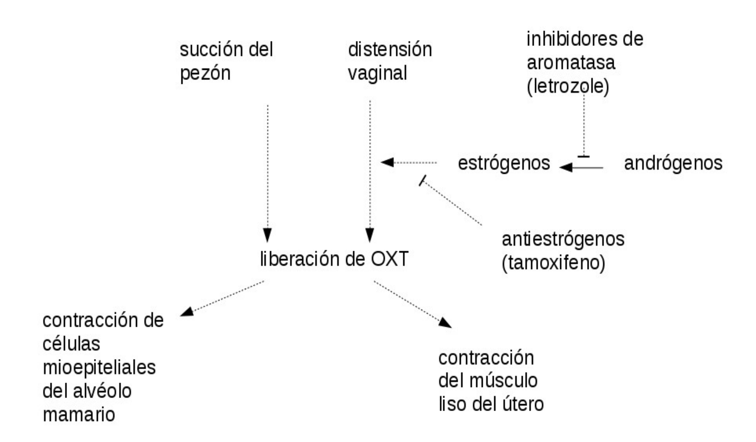


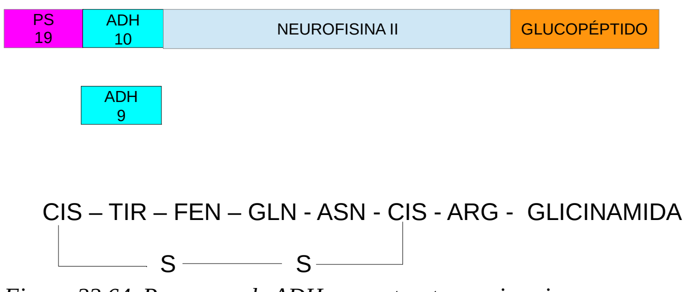
Figura 22.63: Estimulación e inhibición de la secreción de oxitocina.

22.9. Hormonas involucradas en el control de la presión sanguínea

Diversas hormonas controlan la presión sanguínea y otras variables relacionadas como la osmolaridad del plasma y el volumen sanguíneo. Centraremos la atención en la hormona antidiurética o vasopresina secretada por la neurohipófisis y la aldosterona que pertenece al sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS).

22.9.1 Vasopresina

La vasopresina, también conocida como hormona antidiurética (ADH) o arginina vasopresina (AVP) tiene efecto directo sobre riñón y produce vasoconstricción periférica. La secreción es inhibida por la activación de receptores opiodes kappa del núcleo supraóptico. Mientras que es estimulada por baroreceptores y receptores de la osmolaridad.Se produce a partir de un precursor que posee un péptido señal y genera además de ADH otros péptidos como la neurofisina II. Su secuencia de aminoácidos es cis-tir-fen-gln-asn-cis-pro-arg-glicinamida y posee un puente disulfuro intracaternario, Figura 22.64.



. *Figura 22.64. Precursor de ADH y su estructura primaria.*

Presenta en los tejidos blanco diferentes tipos de receptores, Figura 22.65:

Receptores AVPR2: mediados por Gs, involucrada en absorción renal de agua. Al unirse la hormona al receptor aumenta la actividad de adenilato ciclasa, aumentando los niveles de AMPc y aumentando la actividad de proteín kiansa que estimulan la expresión de acuaporina 2 (Aqp2) en membrana apical del túbulo colector y aumentando la absorción de agua. En la membrana vasolateral se halla la Aqp3 en forma constitutiva. Al expresarse Aqp2, el agua se mueve de un sitio hiposmótico como es el ultrafiltrado hacia un medio hiperosmótico, produciendo así la reabsorción de agua.
Receptores AVPR1a: Asociado a proteína G asociadas a FLC, se lo vincula a comportamientos sociales, como receptividad negativa de hembras, comportamiento maternal y contracción muscular vascular. Los mecanismos sobre la contracción del músculo liso son mediados por aumento del calcio intracelular.

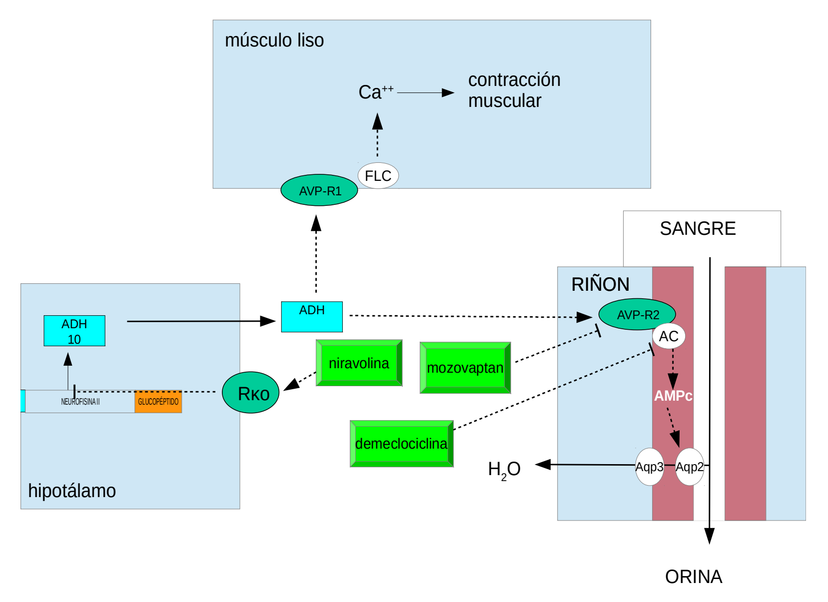


Figura 22.65. Secreción y efectos de hormona antidiurética (ADH) sobre receptores de hormona antidiurética (AVP-R2 y AVP-R1), cuyos efectos son mediados por adenilil ciclasa (AC) y fosfolipasa C (FLC). Se muestran los efectos inhibitorios sobre la acción de ADH de las sustancias acuaréticas: niravolina, demeclociclina y mozovaptan.

Receptores AVPR1b: asociado a Gq y FLC, regula vasoconstricción y regulación de la presión sanguínea.

<u>Regulación de la secreción y efectos</u>

La secreción es estimulada por calor, vómitos, aumento de la osmolaridad del LEC y disminución de la volemia. Contrariamente, el frío y el etanol inhiben su secreción, Figura 22.66

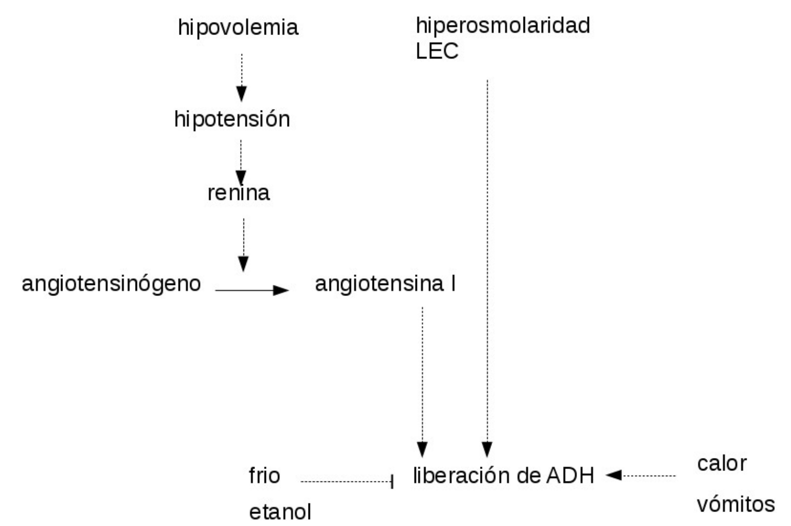


Figura 22.66. Mecanismos de estimulación e inhibición de la liberación de ADH.

Existe un grupo de sustancias con acción farmacológica sobre los mecanismos involucrados en la liberación y acción de ADH/AVP. La niravolina, estimula los receptores opioides kapa que inhiben la secreción de ADH. Contrariamente, los receptor opioides mu estimulan la secreción de ADH, por lo que los antagonistas de estos receptores tendrán efecto diurético por inhibir la producción de ADH. La demeclociclina disminuye los niveles de AMPc renal, necesarios para la acción de ADH a nivel renal. El mozovaptan inhibe los receptores de ADH. Estas drogas pueden ser utilizadas para disminuir la acción de ADH, disminuyendo la reabsorción de agua y al favorecer la pérdida de agua favorecer el tratamiento de situaciones en que debe eliminarse el edema. Estas sustancias que inhiben los efectos de ADH se conocen como acuaréticos.
El déficit de ADH produce la diabetes insípida neurohipofisaria caracterizado por poliuria y polidipsia.

22.9.2 Síntesis de mineralocorticoides



La Figura 22.77 muestra la vía de síntesis de la aldosterona, el principal mineralocorticoide. La síntesis comienza con la acción de la colesterol esterasa que forma colesterol a partir de ésteres del colesterol. El colesterol luego es transformado en pregnenolona por acción de la enzima 20,22-desmolasa que escinde la cadena lateral. La pregnenolona es transformanda en progesterona por acción de la enzima 3-hidroxiesteroide deshidrogenasa y 4,5-isomerasa. La progesterona es hidroxilada sucesivamente en carbonos 21 y 11 por acción de las enzimas 21 y 11 hidroxilasa que forman 11-desoxicorticosterona y corticosterona.

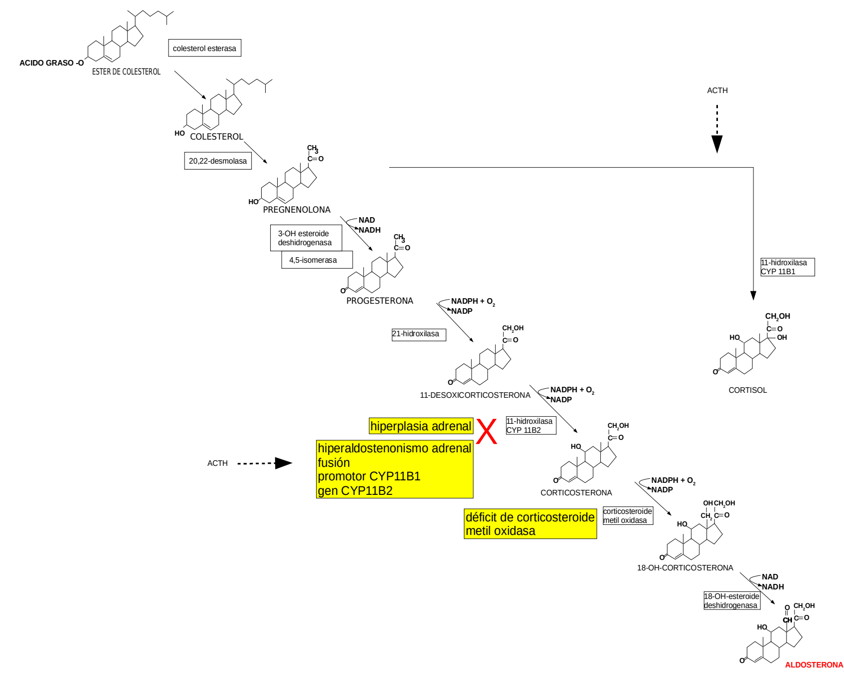


Figura 22.67. Síntesis de mineralocorticoides. En recuadro se muestran patologías asociadas a genes que codifican enzimas de la vía metabólica.

La corticosterona en transformada en 18-hidroxicorticosterona por la enzima que coloca un oxhidrilo en carbono 18, la corticosteroide metil oxidasa. Finalmente la 18-hidroxicorticosterona es transformada en aldosterona por la 18-hidroxiesteroide deshidrogenasa. La aldosterona puede ser reducida en el oxhidrilo del carbono 3 y el doble enlace del carbono 4 y 5 para dar un compuesto de menor actividad que es conjugado con ácido glucurónico para formar un producto soluble de excreción urinaria.

Existen algunas patologías asociadas a déficit de enzimas de esta vía. La hiperplasia adrenal se asocia a un déficit del gen de la 11-hidroxilasa. Por otra parte la fusión del gen de la 11-hidroxilasa con el promotor del gen del isoenzima CYP11B1 sensible a ACTH produce una patología conocida como hiperaldosteronismo adrenal. En esta patología el promotor del gen de la vía de aldosterona fue reemplazado por el promotor del gen de la vía del cortisol y por ende los niveles de ACTH modificarán la liberación y producción de aldosterona.

22.9.3 Control de la secreción y acción del sistema RAAS

La Figura 22.78 muesta el sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS). La disminución de la concentración de sodio plasmático, así como la disminución del volumen extracelular y la presión sanguínea aumentan la producción de la enzima renina por células del aparato yuxtaglomerular renal. La renina degrada el angiotensinógeno, una proteína de origen hepático, a angiotensina I, el precursor de la angiotensina II, que se forma por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) pulmonar. La angiotensina II estimula receptores de angiotensina II tipo 1 (RATII-1) que vía FLC y calcio estimulan la liberación de aldosterona

por células de la zona glomerular de la corteza suprarrenal y aumenta la contracción del músculo liso vascular. Este último efecto producirá aumento de la presión sanguínea, oponiéndose al estímulo que desencadenó el sistema RAAS. La aldosterona por su parte actua sobre el túbulo contorneado distal en riñón aumentando la reabsorción de sodio a través de aumento de canales de sodio y funcionamiento de la bomba Na-K-ATPasa. La reabsorción de sodio contrarresta la disminución del catión que había actuado como activador del sistema RAAS. La aldosterona también puede ser estimulada en su secreción por la hiperpotasemia, por ello su acción a nivel de riñón consistirá en aumentar la excreción de potasio por orina. La angiotensina II también actúa aumentando la liberación de hormona antidiurética/vasopresina (ADH/VP), que tiene acción a nivel de los túbulos renales aumentando la reabsorción de agua y oponiéndose a la disminución del volumen de líquido extracelular. Además, VP actuará sobre receptores del músculo liso vascular aumentando su contracción y elevando así la presión arterial.

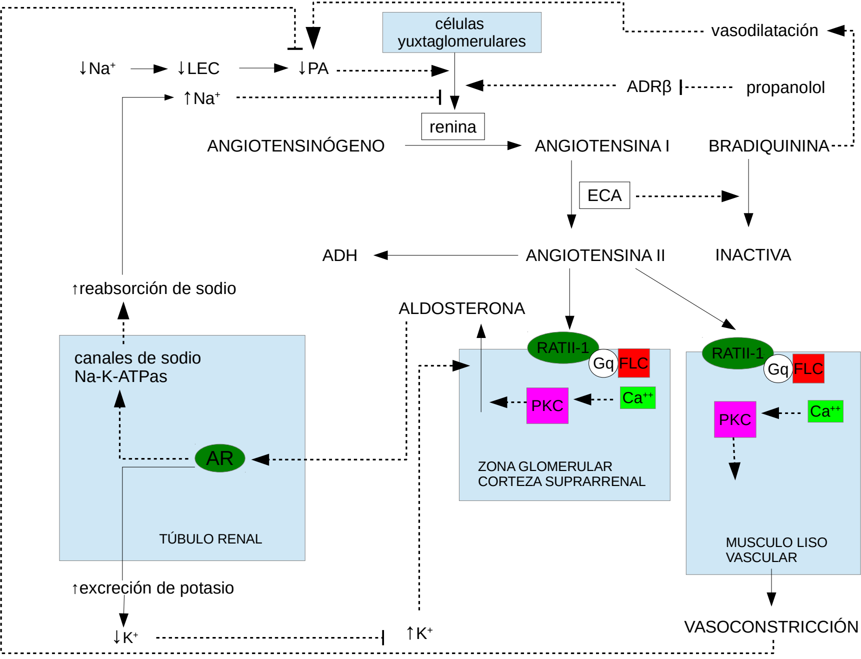


Figura 22.68. Secreción y acción de aldosterona en el marco del sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS).

22.9.4 Farmacos antihipertensivos

El sistema RAAS es un sistema hipertensor. En casos de hipertensión arterial los fármacos actúan deprimiendo este sistema. Existen dos tipos de fármacos: los priles que son inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y los sartanes, antagonistas de los receptores RATII-1. Dentro de los primeros tenemos al enalapril y captopril, que comparten una estructura química básica. El enalapril es una prodroga que genera enaliprilat el fármaco real que actúa sobre la ECA. Los fármacos conocidos como sartanes son antagonistas de los receptores

RATII-1 y entre sus formas se halla el losartan.

22.10. Catecolaminas

Las catecolaminas constituyen un conjunto de moléculas que pertenecen al grupo de los neutrotransmisores adrenérgicos, cuya principal característica química es que contienen en su estructura un anillo aromático con dos oxhidrilos conocido como catecol, Figura 22.69. Además de la mencionada estructura, las catecolaminas también contienen un grupo amina. Dentro de las catecolaminas tenemos a: dopamina, noradrenalina y adrenalina. La dopamina y la noradrenalina tienen función principal como neurotransmisores actuando fundamentalmente en el espacio sináptico, mientras que la adrenalina es producida por la médula suprarrenal y tiene efecto hormonal.



CATECOL

$H_2N-CH_2-CH_2-$ DOPAMINA

$H_2N-CH_2-CH(OH)-$ NORADRENALINA O NOREPINEFRINA

$H_3C-HN-CH_2-CH(OH)-$ ADRENALINA O EPINEFRINA

NEUROTRANSMISORES y NEUROMODULADORES
- COLINÉRGICOS
  - acetil colina
- ADRENERGICOS
  - CATECOLAMINAS
    - adrenalina
    - noradrenalina
    - dopamina
  - INDOLAMINAS
    - serotonina
    - melatonina
- AMINOACIDÉRGICOS
  - GABA
  - glicina
  - glutamato
  - aspartato
- PEPTIDÉRGICOS
  - endorfinas
  - encefalinas
  - oxitocina
  - vasopresina
  - somatostatina

Figura 22.69. Clasificación de los neurotransmisores y neuromoduladores y estructura de las catecolaminas.

22.10.1 Liberación y efectos de la adrenalina

La adrenalina ejerce su acción a nivel de los tejidos blanco a través de receptores de membrana dada su alta solubilidad en agua. La concentración sanguínea es aproximadamente un millón de veces menor que su solubilidad en agua. Los receptores son proteínas de siete dominios transmembrana asociados a proteínas G triméricas de las familias Gs, Gi y Gq.La adrenalina se libera ante situaciones en que el organismo requiere de huir o luchar. Entre los principales efectos contamos: hipoglucemia, ayuno, hipotermia, hipoxia, miedo, trauma, dolor y el ejercicio intenso. Figura 22.70.La adrenalina una vez liberada tiene un sistema de múltiples

receptores que le permiten tener efectos diferentes según la célula blanco. Los receptores los podemos clasificar en primer lugar en receptores de tipo beta o alfa. En cuanto a los primeros , existen tres tipos descriptos: ADRb1, ADRb2 y ADRb3. Por otra parte los receptores alfa tienen dos isoformas: ADRa1 y ADRa2. Los ADRb1 se hallan mayormente en músculo estriado cardíaco y tienen efecto sobre el sistema cardiocirculatorio aumentando la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca. Los receptores ADRb2 se hallan en el músculo estriado esquelético activando básicamente la glucogenólisis, indispensable para la producción de energía durante el ejercicio intenso. También se hallan estos receptores en el tejido adiposo y activan la lipólisis produciendo liberación de ácidos grasos no esterificados (NEFA) a la sangre proporcionando combustible a los tejidos para oxidación por vía aeróbica, preferentemente al músculo esquelético y cardíaco.

Los receptores ADRb3 se hallan en el adipocito y están relacionados a un desacople de la cadena respiratoria de la fosforilación oxidativa y por ende provee energía en forma de calor y aumenta la temperatura corporal. A través de los receptores ADRa1 asociados a fosfolipasa C, la adrenalina estimula en el hepatocito la glucogenólisis y de esta manera provee glucosa a la sangre en respuesta a los estímulos de secreción de la hormona, como la hipoglicemia. Los receptores de tipo ADRa2 actúan por Gi y están relacionados a efectos como el aumento de la sudoración, la dilatación de las pupilas, la inhibición de la secreción de insulina y la relajación muscular.

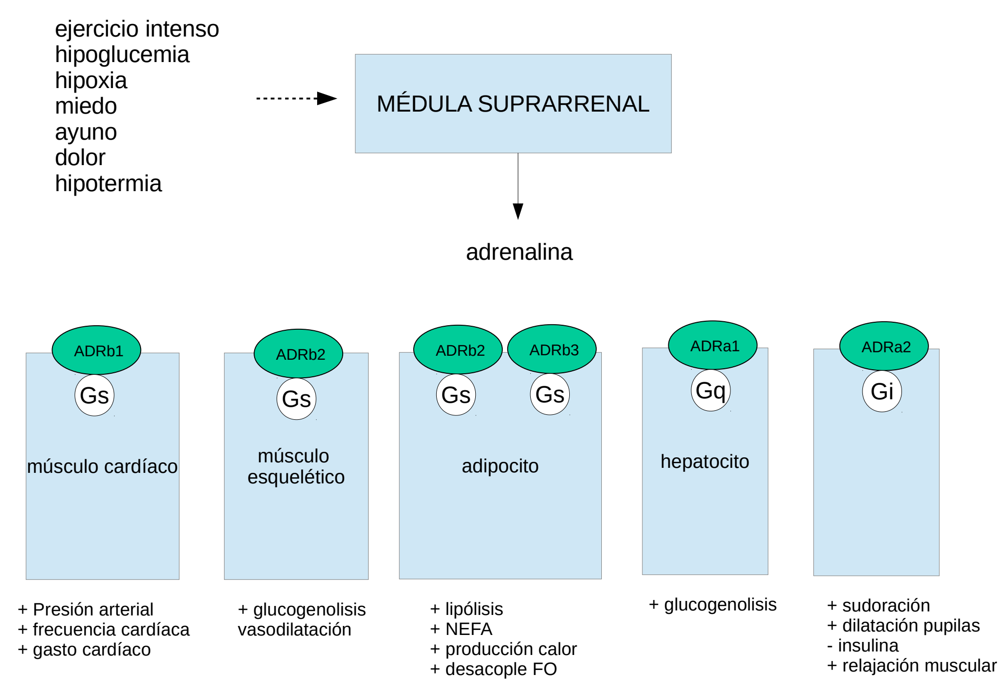


Figura 22.70. Estímulos de la liberación de adrenalina y ubicación de los receptores con su principales efectos.

Algunas drogas como la xilazina utilizada en investigación con animales con fines sedantes y

miorelajantes, son agonistas de este receptor y por ello, la administración de estas drogas también presenta efecto hiperglucemiante.

Receptores de catecolaminas

Receptor beta 1: como se describió anteriormente, este receptor actúa principalmente en el músculo estriado cardíaco. La activación de PKA por la interacción de la adrenalina con el receptor produce la salida de calcio del retículo endoplasmático, el que activa la contracción muscular, Figura 22.71.

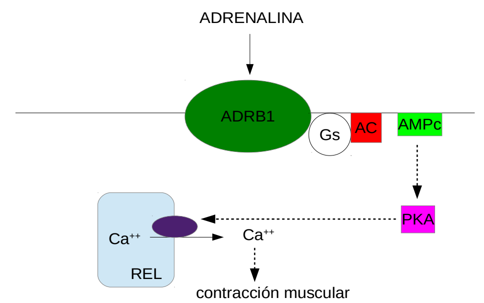


Figura 22.71. Acción del receptor beta 1 de adrenalina.

.

Receptores beta 2: se hallan en el músculo estriado esquelético y en el tejido adiposo, actuando como estimuladores de la glucogenólisis y de la lipólisis. La activación de PKA produce estimulación de las enzimas glucógeno fosforilasa y lipasa sensible a hormonas. Un dato interesante es la regulación del receptor. Mientras la hormona no está unida al receptor, una enzima de la familia de las ubiquitin hidrolasa produce la desubiquitinación del receptor y su exposición en membrana. Cuando la hormona se une al receptor, se inhibe la ubiquitín hidrolasa y se activa PKA, la que produce el estímulo de una enzima ubiquitín ligasa que llevará a la degradación del receptor en el proteosoma, Figura 22.72.

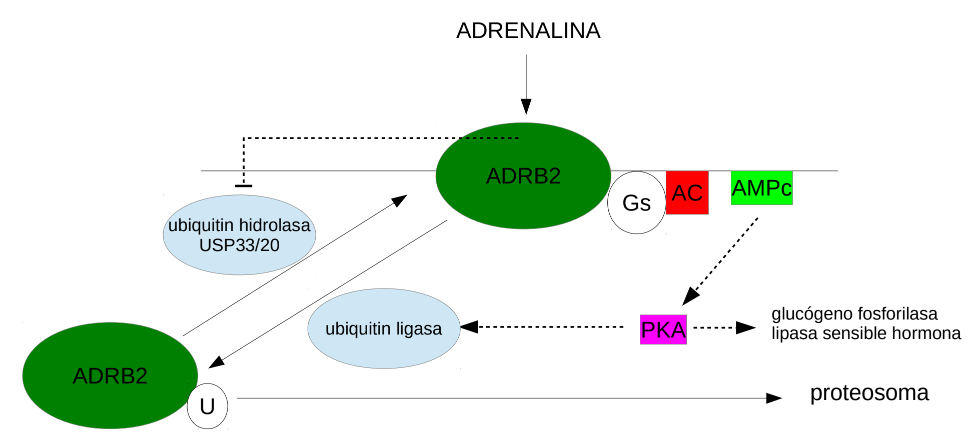


Figura 22.72. Mecanismo de acción y de activación inhibición del receptor beta 2 adrenérgico.

22.10.2 Síntesis de catecolaminas

La Figura 22.73 muestra el proceso de síntesis y de degradación de las catecolaminas así como los requerimientos de coenzimas y cofactores.

Paso 1: transformación de fenilalanina en tirosina: Este proceso comienza con la síntesis de tirosina a partir de fenilalanina por acción de la enzima fenilalanina hidroxilasa. Esta enzima utiliza oxígeno y tetrahidrobiopterina, la cual aporta hidrógenos y se transforma en dihidrobiopterina. Esta última debe ser regenerada a tetrahidrobiopterina y por ende requiere de una enzima adicional, la dihidrobiopteria reductasa, la cual depende del NADPH. Asociado a un déficit de la enzima fenilalanina hidroxilasa se presentan dos patologías la oligofrenia fenil pirúvica o fenilcetonuria y la hiperfenilalaninemia sin fenilcetonuria. Por otra parte el déficit de tetrahidrobiopterina ocacionado por déficit de la enzima dehidrobioterin reductasa produce la fenilalaninemia por déficit de tetrahidrobiopterina.

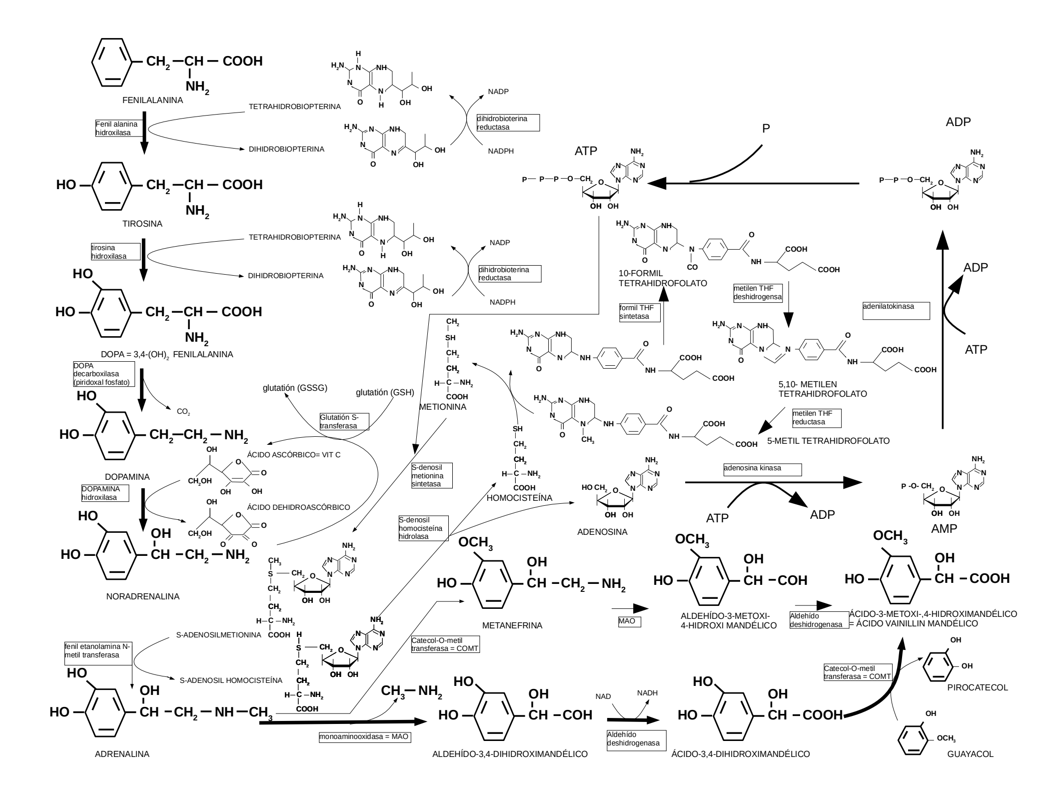


Figura 22.73. Síntesis y degradación de las catecolaminas.

Paso 2. transformación de tirosina en 3,4-dihidroxifenilalanina o DOPA. La síntesis de DOPA a partir de tirosina se realiza por la enzima tirosina hidroxilasa que depende de tetrahidrobiopterina y NADPH. El déficit de esta enzima produce el parkinsonismo infantil caracterizado por un déficit de catecolaminas y aumento de tirosina.

Paso 3: transformación de DOPA en dopamina. La DOPA es descarboxilada por acción de la enzima DOPA descarboxilasa para dar dopamina. La enzima requiere piridoxal fosfato, un grupo prostético originado a partir de la piridoxamina o vitamina B6. El déficit de esta enzima produce una patología conocida como déficit de L-aminoácido decarboxilasa, caracterizada por bajos niveles de dopamina y las demás catecolaminas.

Paso 4: transformación de dopamina en noradrenalina. Esta reacción es catalizada por la enzima dopamina hidroxilasa, reacción dependiente del ácido ascórbico o vitamina C, el que se oxida a ácido dehidroascórbico. El mismo es regenerado a su forma reducida utilizando glutatión con la enzima glutation-S-transferasa que utiliza glutatión reducido. La deficiencia de esta enzima produce una enfermedad conocida como deficiencia de dopamina hidroxilasa.

Paso 5. metilación de la noradrenalina a adrenalina. Esta reacción es catalizada por la enzima fenil etanolamina N-metil transferasa que utiliza a la S-adenosil metionina como dador de

grupos metilos. Esta enzima sólo se halla en la médula suprarrenal. La regeneración de la S-adenosil metionina requiere de varios pasos que comienzan con la hidrólisis de la S-adenosilhomocisteína en homocisteína y adenosina por acción de la enzima S-adenosilhomocisteína hidrolasa. La adenosina es transformada a AMP, ADP y ATP sucesivamente por la acción de la adenosin quinasa, adenilato quinasa y ATP sintetasa, respectivamente. Por otra parte, la homocisteína es transformada en metionina por acción de la enzima metionina sintetasa en la que participa el 5-metil tetrahidrofolato. Este compuesto se transforma en tetrahidrofolato al ceder el grupo metilo, el que es regenerado a 5-metil tetrahidrofolato por una serie de reacciones. La S-adenosil homocisteína se vuelve a sintetizar por acción de la enzima S-adenosil metionina sintetasa que cataliza la reacción entre el ATP y la metionina.

22.10.3 Uso de la DOPA

La disminución de la producción de dopamina por ciertas neuronas se asocia a la enfermedad de Parkinson. La dopamina es un neurotransmisor encargado de controlar la contracción de la musculatura estriada y su disminución está asociada con movimientos descontrolados y temblores. La administración de dopamina parecería ser la solución, sin embargo su elevada solubidad en agua (535 mg/ml) hace de ella un compuesto extremadamente hidrosoluble con dificultades para el ingreso al sistema nervioso, Figura 22.74. En cambio la DOPA es un compuesto más hidrofóbico, siendo su solubilidad en agua de 5 mg/ml.

El tratamiento de la enfermedad de Parkinson es realizado con DOPA debido a que puede atravesar con más facilidad la barrera hematoencefálica y dentro del sistema nervioso es transformada en dopamina. Sin embargo existe una enzima dopa descarboxilasa en tejidos periféricos que degrada a la DOPA reduciendo su biodisponibilidad a nivel del sistema nervioso. La coadministración de drogas anti DOPA descarboxilasa tisular, aumenta la disponibilidad de DOPA a nivel del sistema nervioso. Entre estos fármacos tenemos a la carbidopa

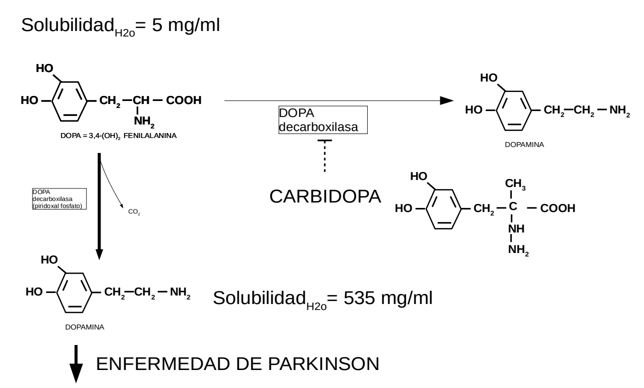


Figura 22.74. Utilización de DOPA para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y de carbidopa como inhibidor de la enzima de tejidos extranerviosos.

22.10.4 Drogas anti-catecolaminas

Los efectos de las catecolaminas, en especial de la adrenalina pueden ser antagonizados con inhibidores competitivos de los receptores beta adrenérgicos. Entre estos compuestos hallamos al atenolol, al propanolol y al acetobutanol.

Inhibidores de la monoamina oxidasa

La enzima monoaminoxidasa (MAO) participa en el proceso de degradación de la adrenalina que junto con la enzima catecol-o-metil transferasa (COMT) terminan por degradar la adrenalina a ácido vainillín mandélico. Los inhibidores de la MAO son un conjunto de drogas antidepresivas que potencian los efectos de las catecolaminas, alargando su vida media. La brofaromina y la isocarboxazida son ejemplos de estas drogas.

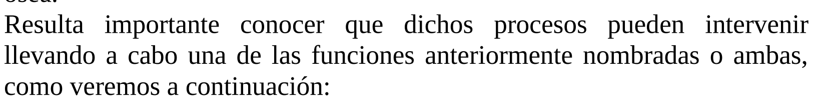
22.11. Hormonas del metabolismo fosfocálcico



Entendemos por metabolismo fosfocálcico a los procesos bioquímicos, tisulares y sistémicos que:

1- Tienden a mantener los valores de calcemia y fosfatemia dentro de los valores normales.

2- Permite el crecimiento, desarrollo y fortalecimiento de las estructuras ósea.



Resulta importante conocer que dichos procesos pueden intervenir llevando a cabo una de las funciones anteriormente nombradas o ambas, como veremos a continuación:



Los principales factores involucrados se listan a continuación y se irán desarrollando a lo largo del capítulo:

1- Órganos
- Huesos
- Intestino
- Glándulas paratiroides
- Glándula tiroides
- Riñón
- Piel
- Hígado
- Músculos

2- Hormonas
- Parathormona (PTH)
- Calcitonina (CT)
- Calcitriol: 1,25(OH)2.VITAMINA D
- Fosfatoninas
- Insulina
- Estrógenos
- Hormona de crecimiento (GH)

3- Citoquinas
- RANKL
- Osteoprotegerina (OPG)
- Esclerostina (SOST)

Vitaminas

Vitamina D

La Figura 22.75 presenta un diseño simplificado del metabolismo fosfocálcico. El control de la calcemia y fosfatemia se lleva a cabo fundamentalmente controlando el ingreso de calcio a la sangre desde el intestino por metabolitos derivados de la vitamina D.

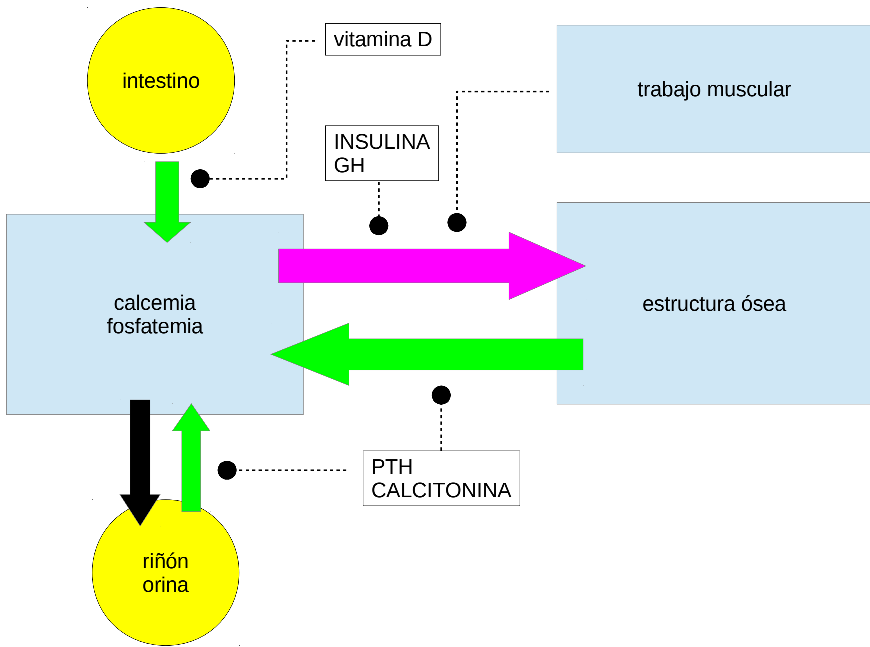


Figura 22.75. Procesos que controlan la calcemia, la fosfatemia y la estructura ósea.

La excreción de calcio por orina es controlada por calcitonina y parathormona que regulan la reabsorción tubular y la salida de calcio del hueso o resorción ósea. La estructura ósea si bien depende de las hormonas calcitonina y parathormona, éstas no tienen función de fortalecer o debilitar la estructura ósea. En cambio la hormona de crecimiento e insulina que tienen un rol anabólico, favorecen la formación ósea, sin influenciar demasiado en la resorción. Por otra parte, un rol importante lo tiene el trabajo de los músculos estriados que al ejercer fuerzas sobre el hueso impulsan los procesos de formación ósea y fortalecimiento. Contrariamente, la falta de trabajo muscular y como consecuencia la carencia de fuerzas tiende a hacer que se forme menos tejido óseo y por ende los huesos pierdan resistencia.

22.11.1 Mecanismo de secreción y acción de calcitonina y parathormona

La Figura 22.76 presenta el mecanismo por el cual se secreta la parathormona. Las células de la glándula paratiroidea expresan el receptor sensor de calcio (CaSR). Este receptor se halla como un monómero inactivo, pero en presencia de un aumento de calcio se dimeriza y activa los mecanismos de señalización mediados por IP3 y calcio, que terminan inhibiendo la secreción de PTH. Por otra parte, el aumento de la concentración sanguínea de fosfato estimula la secreción de PTH. Este efecto lo logra debido a que el aumento de fosfato favorece la

transformación del receptor a su forma monomérica inactiva y por ende quedaría anulado su efecto supresor de la secreción de PTH. El receptor CaSR puede ser inactivado por ubiquitinación y degradación a nivel de los proteosomas.

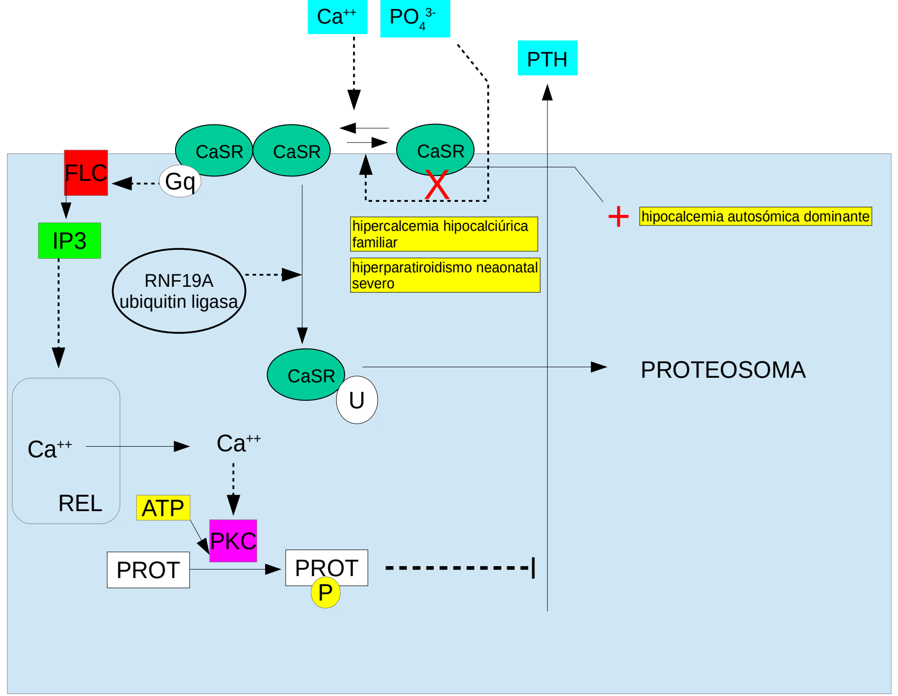


Figura 22.76. mecanismo de control de la secreción de PTH por el receptor sensor de calcio (CaSR).

Algunas patologías asociadas a déficit en la función de proteínas involucradas pueden razonarse fácilmente. Entre otras, describimos déficit del CaSR en que obviamente no habrá respuestas a la hipercalcemia. Por lo tanto ante un aumento de calcio no existirá inhibición de la PTH, continuando su secreción aun en hipercalcemia. La PTH jugará su rol aumentando la calcemia aun más por aumento de la salida de calcio del hueso y aumento de la reabsorción renal y como consecuencia habrá menos excreción urinaria de calcio, por estas razones una de las patologías se conoce como Hipercalcemia Hipocalciúrica Familiar. Como consecuencia del descontrol por inactividad del CaSR, los niveles de PTH estarán aumentados y por esta razón otra patología se conoce como Hiperparatiroidismo Neonatal Severo.
Contrariamente en patología en que el receptor CaSR esté activado aun en presencia de estímulos que lo inactivan, tendremos bajos niveles de PTH, los que podrán a su vez acompañarse de baja calcemia y elevada calciuria. Además, como la PTH estimula la excreción de fosfato por orina, aumentando la fosfaturia y disminuyedo la fosfatemia, si la PTH está aumentada se acompañará de elevada fosfaturia y baja fosfatemia. Una de las patologías asociadas a un CaSR activado es la Hipocalcemia Autosómica Dominante, cuyo nombre se fundamenta en los efectos de la hormona en estas circunstancias.

La PTH realiza su efecto sobre las células blanco a través de un receptor asociado a Gs, el receptor de PTH tipo 1 (PTH1R), Figura 22.77.

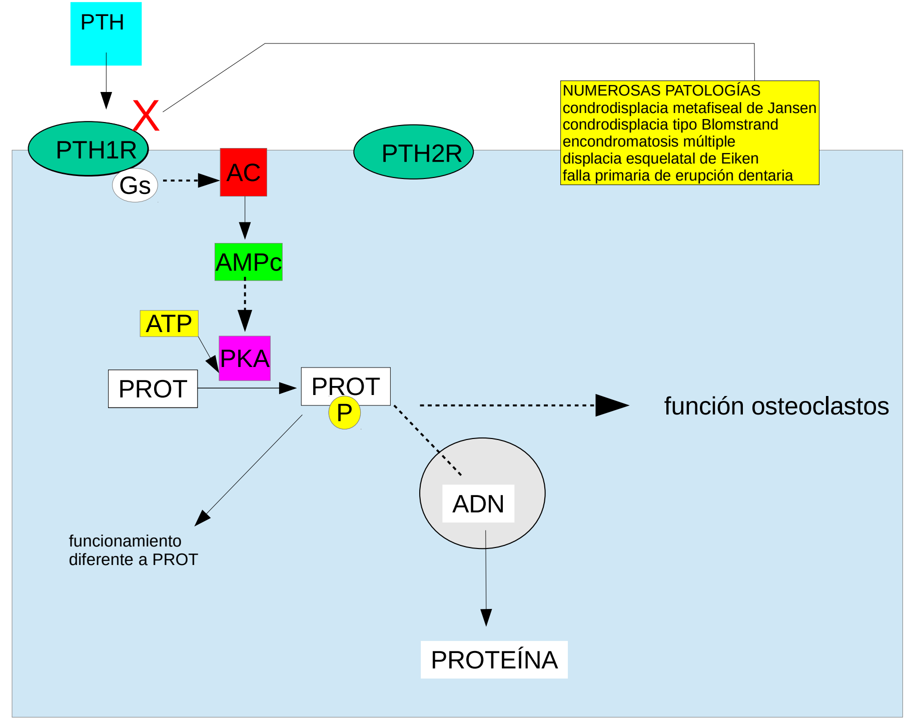


Figura 22.77. Mecanismo de acción de PTH.

La unión de PTH al receptor activa PKA que fosforilará proteínas existentes o a través de elementos de respuesta a la proteína de unión a AMPc modificará la expresión génica. A través de estos mecanismos básicamente aumenta la reabsorción tubular de calcio, activa de la enzima 1-hidroxilasa formadora de calcitriol y la aumenta la resorción ósea a través de los osteoclastos. Existe un receptor tipo 2, menos caracterizado. Numerosas patologías de origen genético se asocian a déficit del PTH1R.

La calcitonina se secreta ante hipercalcemia y sus efectos principales están orientados a disminuir la calcemia. Aumenta la excreción urinaria de calcio por inhibir la reabsorción tubular renal e inhibe la actividad osteoclástica disminuyendo así la resorción ósea y por ende la salida de calcio desde el tejido óseo al espacio extracelular. Los efectos de la calcitonina son llevados a cabo por la unión de CT al receptor de calcitonina (CT-R), dependiente de AMPc, Figura 22.78.

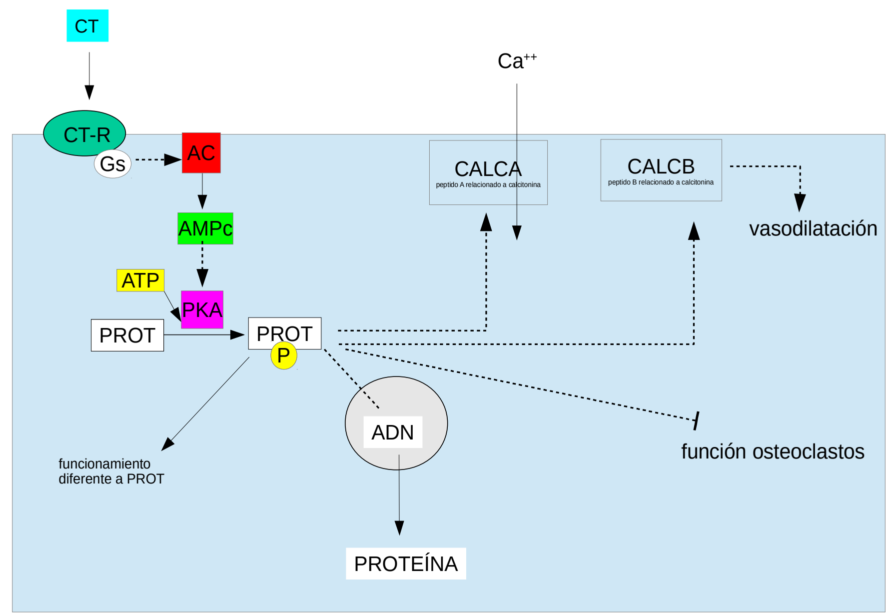


Figura 22.78. Mecanismo de acción de la calcitonina en los tejidos blanco.

La unión de calcitonina al receptor produce la activación de proteínas, entre ellas, el péptido A relacionado a la calcitonina (CALCA) que en presencia de calcitonina aumenta el ingreso de calcio a las células. Por otra parte, también aumenta la expresión del péptido B relacionado a la calcitonina (CALCB) que estimula la vasodilatación.

22.11.2 Control de la calcemia

Control del descenso de calcio sanguíneo

Ante un descenso de la calcemia (Figura 22.79) se produce estímulo en la liberación de PTH la que tiene básicamente tres efectos:
1- Aumenta la reabsorción tubular renal de fosfato, disminuyendo la calciuria por recuperación de calcio del ultrafiltrado renal.
2- Estimula la resorción ósea activando osteoclastos y de esta manera libera calcio del tejido óseo.
3- Estimula la enzima 1-hidroxilasa renal que transforma el 25-hidroxivitamina D en 1,25-dihidroxivitamina D o calcitriol que estimulará la absorción de calcio, haciendo que este mecanismo sea más eficiente, aumentando el ingreso de calcio a la sangre y disminuyendo el calcio fecal.
La respuesta es un aumento de la calcemia respecto del valor que desencadenó el proceso.

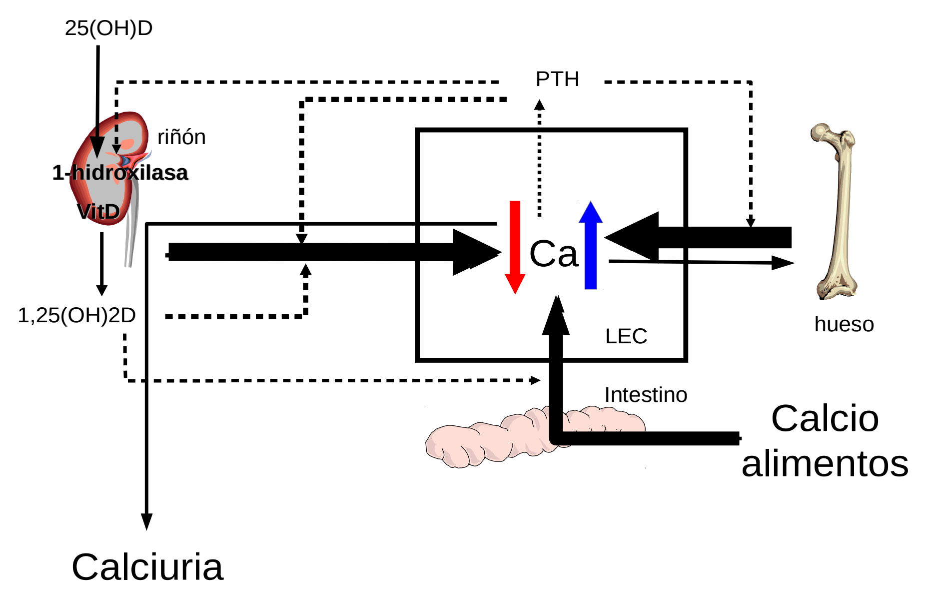


Figura 22.79. Mecanismos involucrados en el control de la calcemia durante hipocalcemia. Flechas indican procesos. Flechas gruesas indican aumento de los mismos. Lineas de punto con flecha indican estimulación del proceso. El proceso se desencadena por disminución de la calcemia.

Control del aumento de calcio sanguíneo

En una situación de aumento de la concentración de calcio por encima del valor normal (Figura 22.80), se producirá inhibición de la secreción de PTH y un estímulo de la secreción de calcitonina. Esta actuará sobre los tejidos blanco disminuyendo la reabsorción tubular renal de calcio, aumentando la calciuria y permitiendo la pérdida de calcio sanguíneo. Por otro lado, producirá inhibición de la actividad de los osteoclastos y por ende de la resorción ósea.

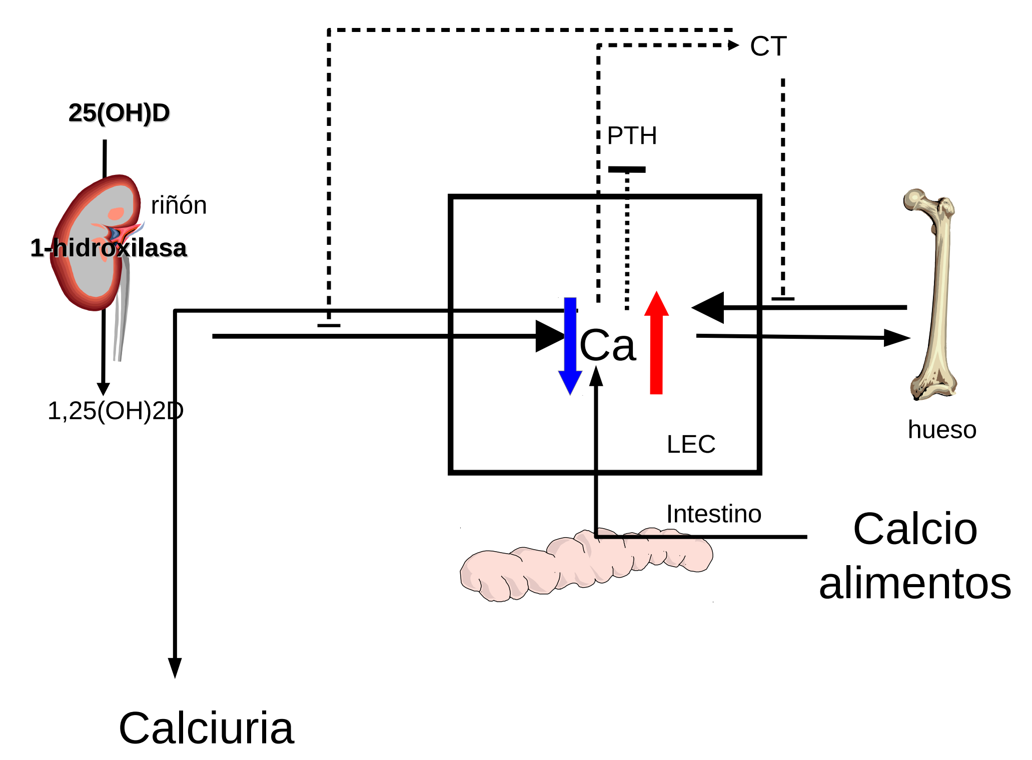


Figura 22.80. Mecanismos involucrados en el control de la calcemia durante hipercalcemia. Flechas indican procesos. Lineas de punto con flecha indican estimulación del proceso. El proceso se desencadena por aumento de la calcemial.

22.11.3 Control de la reabsorción tubular de calcio

Como vimos en los apartados anteriores la disminución de la concentración de calcio sanguíneo es controlado por la PTH entre otros utilizando el aumento de la reabsorción tubular de calcio, Figura 22.81. La PTH tiene receptores en células del túbulo contorneado proximal donde al unirse produce un estímulo sobre los canales de calcio, favoreciendo la reabsorción del catión y el pasaje a sangre. En el proceso se activan el canal de calcio TRPV5, la proteína transportadora CBD28K, el intercambiador sodio calcio (NCK) y la bomba de calcio. El calcitriol también estimula estos procesos aumentando la expresión de proteínas de transporte de calcio y produciendo hiperpolarización de la membrana por apertura de canales de cloruro. La hiperpolarización estimula los sistemas de extrusión de calcio desde el citoplasma a la sangre. El canal TRPV5 además de calcio puede trasportar otros iones que podrían inhibir competitivamente el pasaje.

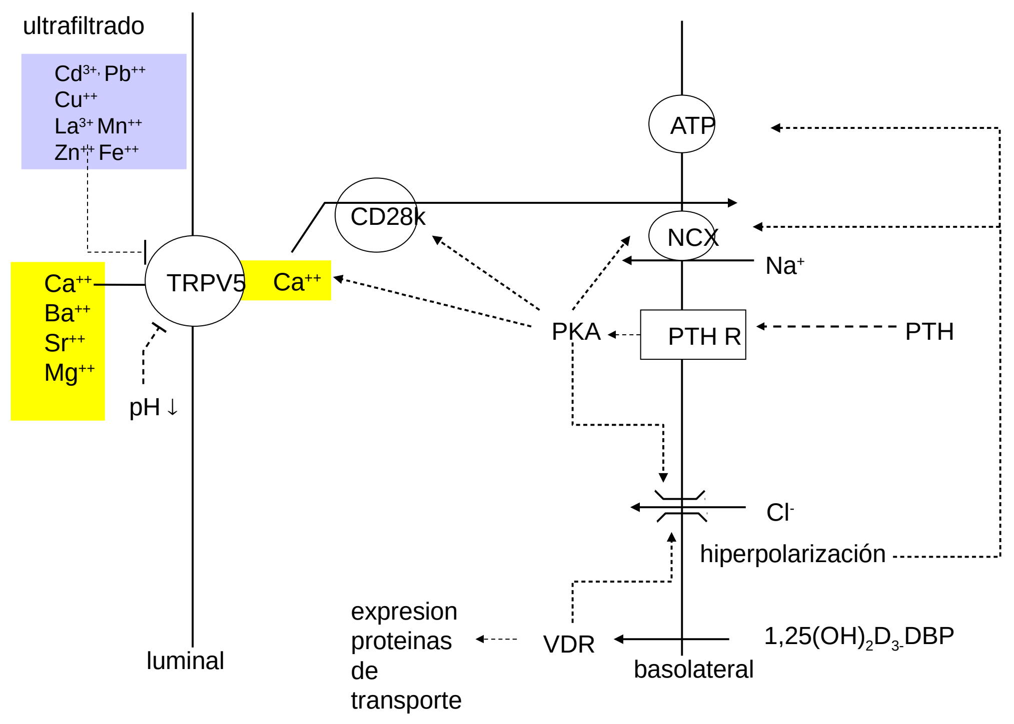


Figura 22.81. Mecanismo de reabsorción tubular de calcio.

Analizaremos brevemente por conveniencia en este punto, la reabsorción renal de magnesio, Figura 22.82. El magnesio del ultrafiltrado renal puede ser reabsorbido en el túbulo contorneado proximal a través de canales de magnesio por difusión facilitada. El magnesio es transportado desde la membrana apical a la basal por proteínas de la familia de la calbindinas y luego es extruído activamente hacia la sangre por contratransporte con sodio y por una bomba de calcio. Todos estos procesos son estimulados por parathormona. Por su parte el calcitriol y la aldosterona estimulan la expresión de proteínas involucradas en el transporte. En el túbulo renal se expresa el CaSR que es activado por magnesio produciendo inhibición del proceso de transporte.

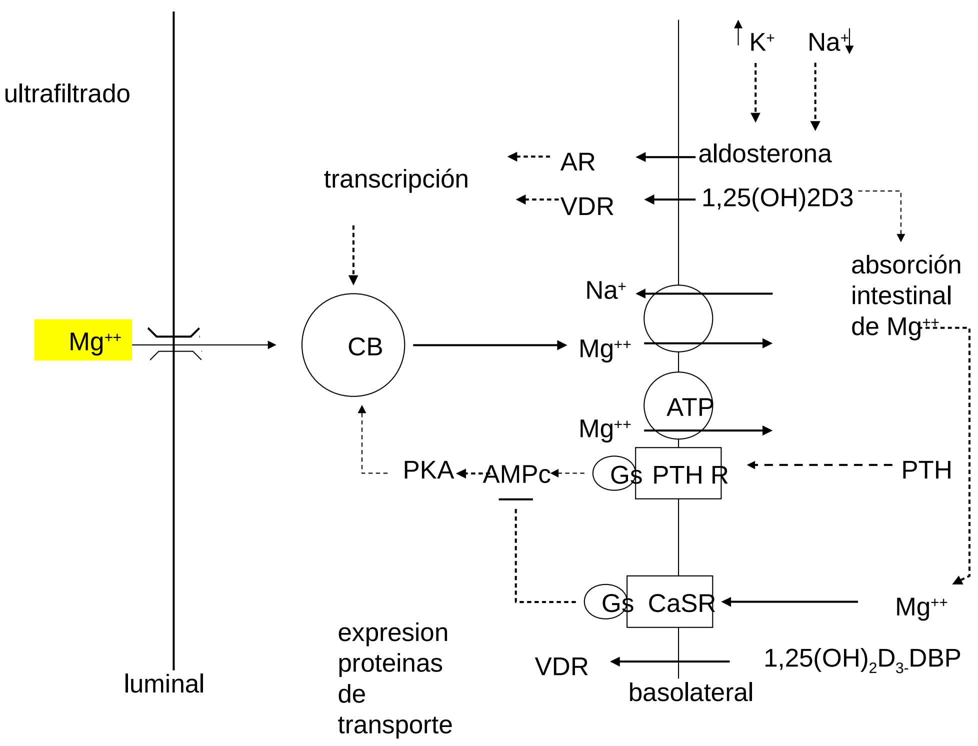


Figura 22.82. Reabsorción tubular de magnesio.

Control del aumento de la concentración sanguínea de fosfato

Ante un aumento de la fosfatemia se inactiva el CaSR y por ende aumenta la secreción de PTH. Esta actúa sobre los túbulos renales inhibiendo el proceso de reabsorción renal y por ende aumenta la fosfaturia que repercutirá en descenso de la fosfatemia. Por otro lado, la fosfatemia aumentada inhibe la 1-hidroxilasa impidiendo su activación por PTH. Como consecuencia, los niveles de calcitriol no aumentarán y no podrá esta hormona activar la absorción intestinal y la reabsorción tubular de fosfato, que jugaría en sentido inverso a lo necesario, aumentando la fosfatemia. Por otro lado, la hiperfosfatemia aumenta la liberación de hormonas conocidas como fosfatoninas, entre las que se halla el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) que junto con otras fosfatoninas inhiben la reabsorción tubular de fosfato sumando su efecto al de la parathormona. Además, estos factores inhiben la 1-hidroxilasa renal impidiendo el aumento de calcitriol. El resultado de todas estas acciones será la mayor excreción de fosfato por orina y la disminución de la fosfatemia.

Podemos analizar algunas patologías relacionadas al déficit de FGF23, que se caracterizaría por falla en el freno a la reabsorción tubular de fosfato y como consecuencia abría una mayor reabsorción de fosfato con hipofosfaturia e hiperfosfatemia. De allí el nombre de una de las patologías, Hiperfosfatemia Familiar. En casos que el FGF23 se hallara activado siempre, se produciría un freno constante a la reabsorción renal y por ende un aumento de la excreción urinaria con disminución de la fosfatemia, de allí el nombre de la patología asociada a una

mutación activante de FGF23: Raquitismo con Hipofosfatemia.

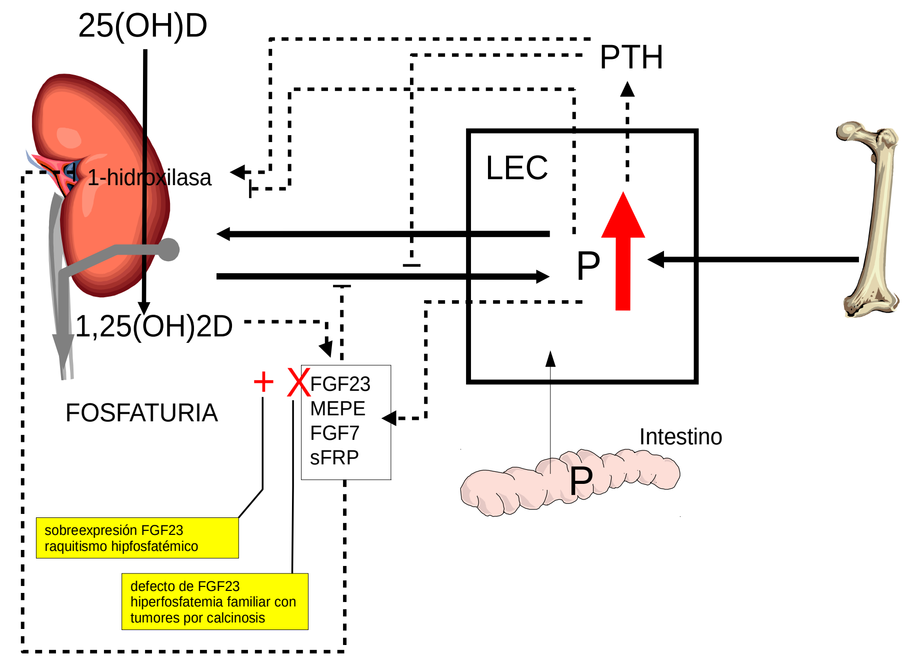


Figura 22.83. Respuesta a un aumento de la fosfatemia. Flechas indican procesos. Líneas de punto con flecha indican estimulación del proceso. El proceso se desencadena por aumento de la calcemia.

Control de la disminución de la fosfatemia

Ante disminución de la fosfatemia se activará el CaSR y disminuirá la secreción de PTH, desapareciendo la inhibición de la reabsorción renal, por lo que se comenzará a recuperar más fosfato por vía renal, repercutiendo en un aumento de la fosfatemia y disminución de la fosfaturia, Figura 22.84. Por otro lado, al bajar la fosfatemia, no se estimulan las fosfatoninas que aumentaban la excreción urinaria de fosfato y no se inhibirá la 1-hidroxilasa que, aunque no está activada por la PTH no sufrirá la inhibición de la hiperfosfatemia. Por ende, se formará calcitriol a partir del 25-hidroxivitamina D el que aumentará la reabsorción tubular de fosfato y la absorción intestinal contribuyendo al aumento de la fosfatemia.

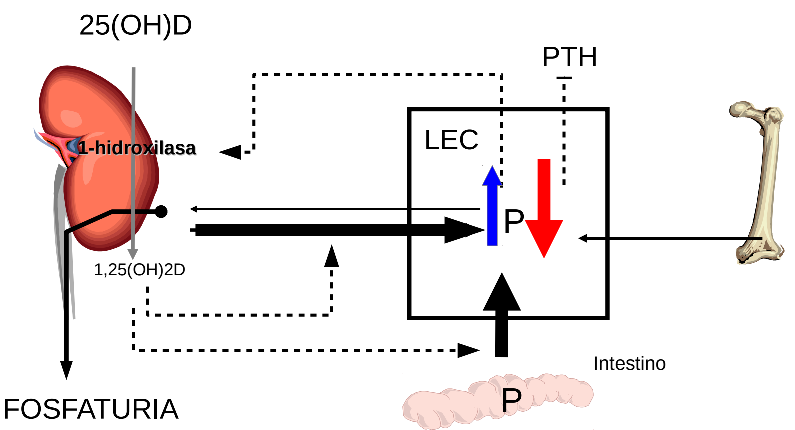


Figura 22.84. Respuesta a una disminución de la fosfatemia. Flechas indican procesos. Lineas de punto con flecha indican estimulación del proceso y líneas con guión inhibición. El proceso se desencadena por aumento de la calcemia.

22.11.4 Reabsorción tubular de fosfato

La reabsorción renal de fosfato mencionada en los procesos anteriores de control de la fosfaturia se lleva a cabo en el túbulo contorneado proximal a través de un cotransportador de fosfato y sodio (NPT2a o NAPI2), Figura 22.85.

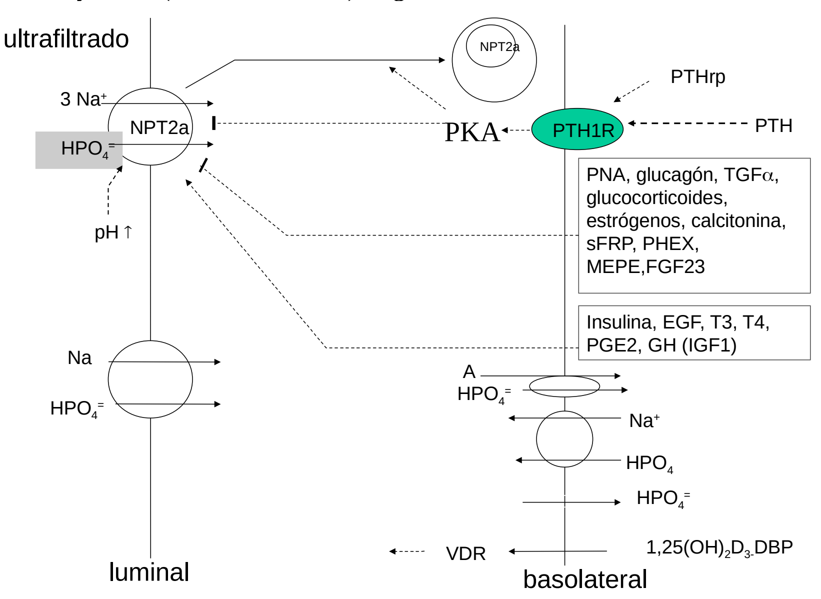


Figura 22.85. Mecanismo de acción de PTH, fosfatonina y calcitriol en la reabsorción tubular renal de fosfato.

La actividad del cotransportador es inhibida por PTH y fosfatoninas que hacen que el transportador se internalice. Por otra parte, la vitamina D estimula la síntesis y exposición del

cotransportador, aumentado la reabsorción y recuperación de fosfato. Otras hormonas como las tiroideas, insulina y hormona de crecimiento estimulan el transportador aumentando la reabsorción de fosfato, mientras que los corticoides, glucagón y hormona de crecimiento tienen el efecto contrario.

22.11.5 Vitamina D

La vitamina D puede ser aportada por los alimentos y formarse en la piel por acción de los rayos ultravioleta sobre el 7-dehidrocolesterol. Independientemente del origen, la vitamina D pasa a sangre donde es transportada por la proteína transportadora de vitamina (DBP), Figura 22.86. La vitamina D es hidroxilada en hígado a 25-hidroxivitamina D por la enzima 25 hidroxilasa, enzima no controlada por parathormona. Posteriormente la 25-hidroxivitamina D es hidroxilada en posición 1 por acción de 1-hidroxilasa renal, activada por PTH e inhibida por fosfato y por fosfatoninas. Como consecuencia se forma 1,25-dihidroxivitamina D o calcitriol. El calcitriol hace sus efectos a nivel de los tejidos a través de receptores nucleares de vitamina D (VDR), los que se hallan inactivos por unión a proteínas del shock térmico (Hsp). Al llegar el calcitriol el VDR se libera de Hsp y se heterodimeriza con el receptor de retinoide X (RXR) y se une a elementos de respuesta a vitamina D (DRE) activando o inhibiendo genes necesarios para la respuesta celular.

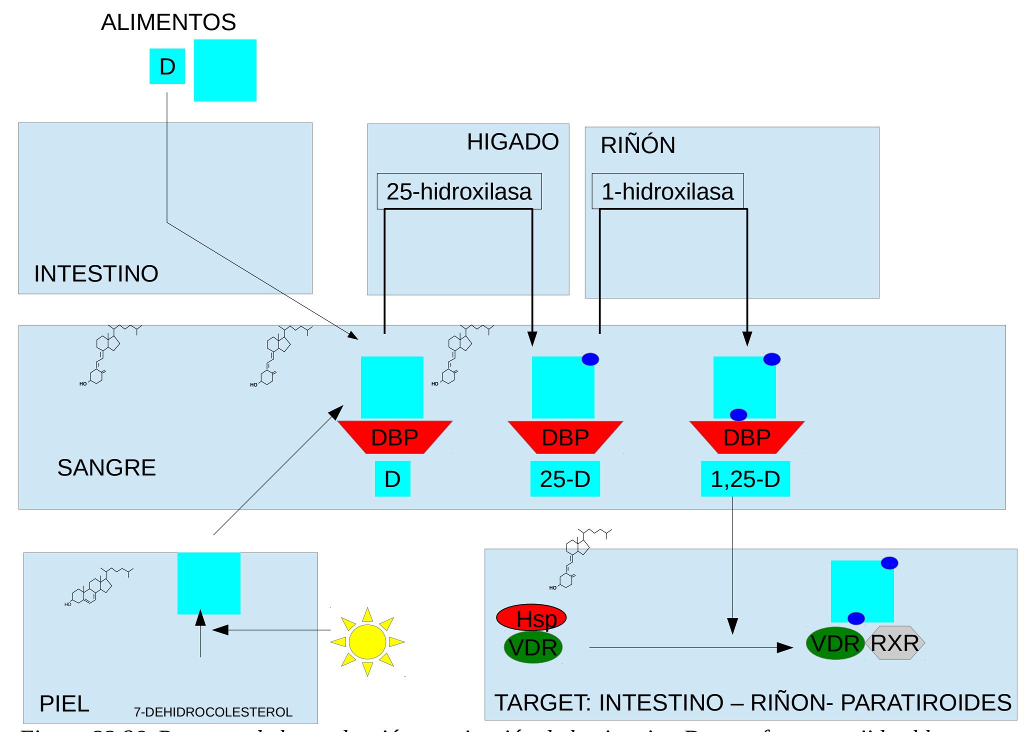


Figura 22.86. Resumen de la producción y activación de la vitamina D y su efecto en tejidos blanco.

La Figura 22.87 muestra la síntesis de vitamina D a partir de su precursor el colesterol y 7-dehidrocolesterol por acción de la radiación ultravioleta. Luego la vitamina D3 o colecalciferol

se hidroxilará en el hígado por acción de la 25-hidroxilasa, proceso que también ocurre sobre el ergocalciferol o vitamina D2 proveniente de los alimentos y de origen vegetal. La vitamina D2 y D3 tienen el mismo defecto. El 15-hidroxivitamina D 2 o 3 se hidroxilará en riñón por acción de la enzima 1-hidroxilasa, pero esta reacción como vimos está controlada por los niveles de PTH, fosfatoninas y fosfato de manera directa e indirectamente por lo niveles de calcio. Si se forma el calcitriol este es quien tiene el efecto a nivel de tejidos blanco. El calcitriol se puede inactivar por acción de la 24-hidroxilasa formando 1,24,25 trihidroxivitamina D. Existen otros mecanismos de inactivación que pueden transformar el 25-hidroxivitamina D o el calcitriol en ácido calcitroico.

Diversas patologías se asocian con la producción y acción de calcitriol y se conocen como Raquitismo. Esta patología puede ser de tipo 1 A o B dependiendo si hay un déficit de 25-hidroxilasa o de 1-hidroxilasa. Por otra parte, si no está afectada la síntesis, pero hay mutaciones a nivel del VDR, tenemos el Raquitismo tipo 2 A o B. También hay patologías asociadas a déficit de la enzima 24-hidroxilasa, inactivante del calcitriol, que conducirá a hipercalcemia por aumento de la vida media del calcitriol, de allí el nombre de Hipecalcemia Infantil. Se pueden asociar disfunciones de la acción de vitamina D por falta de formación en la piel, que puede ser ocasionada por falta de luz solar como consecuencia de la estación, la ropa o las costumbres. También afecta la formación el nivel de melanina en la piel y el uso de cremas con elevado factor de protección solar.

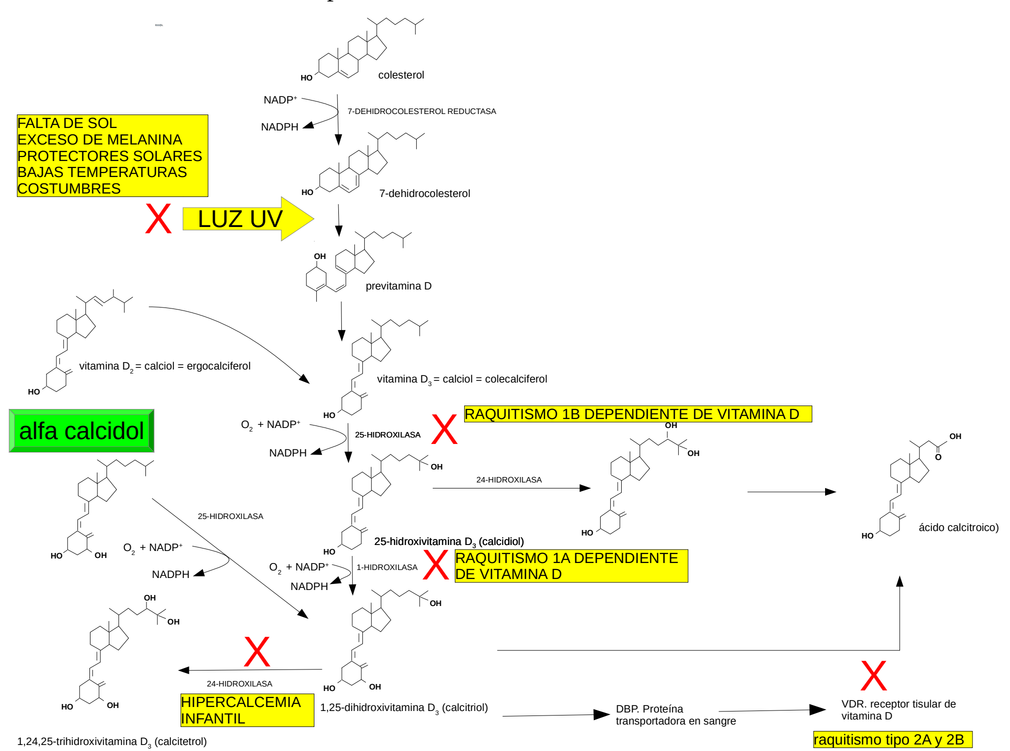


Figura 22.87. Enzimas involucradas en la activación e inactivación de la vitamina D. En recuadros se muestran patologías asociadas y sustancias con acción farmacológica.

La vitamina D controla básicamente el mecanismo de absorción de calcio a nivel intestinal. La absorción de calcio tiene dos mecanismos muy estudiados, Figura 22.88:

1- Transcelular que ocurre a través del enterocito y que involucra varias proteínas: canal de calcio (CaT1), proteína transportadora desde apical a basal (CBD9K) y dos transportadores que sacan calcio hacia la sangre. Un contratransportador con sodio (NCX) y una bomba de calcio (PMCA). Todas estas proteínas son estimuladas por la presencia de calcitriol que se une a VDR del enterocito. Este mecanismo es activo a bajas concentraciones calcio luminal y es inhibido por venenos metabólicos

2- Paracelular: que ocurre a través de las uniones estrechas entre enterocitos. Es activo a altas concentraciones de calcio luminal, ya que se trata de un proceso pasivo. El calcitriol aumenta este proceso porque inhibe proteínas que forman las uniones estrechas como claudinas y ocludinas.

Otro tipo de transporte es el vesicular, pero es menos conocida su función e importancia.

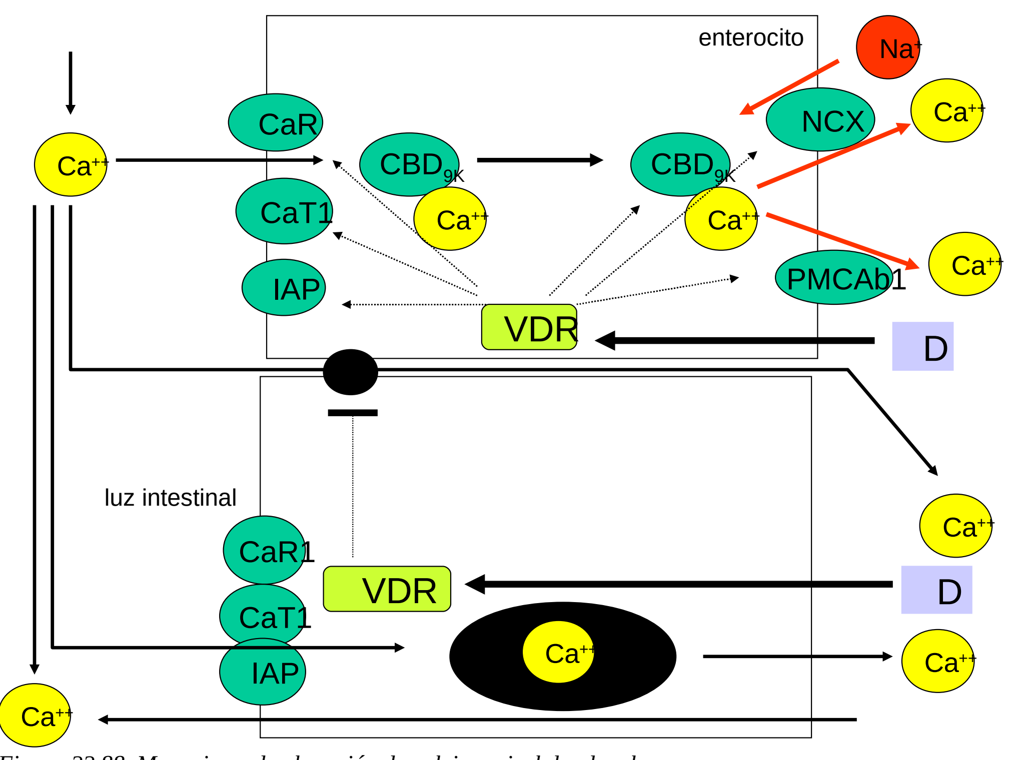


Figura 22.88. Mecanismo de absorción de calcio a nivel duodenal.

22.11.6 Regulación hormonal y parácrina del remodelado óseo

Como ya hemos visto si disminuye la calcemia, la PTH estimulará la resorción ósea, mientras que, si baja la calcemia, la resorción se inhibirá.

Fuera de la regulación de la calcemia se encuentra la regulación de la resistencia ósea. En

ausencia de fuerzas que actúen sobre el hueso los osteocitos producen esclerostina (SOST) que inhibe a los osteoblastos, Figura 22.89. Sin embargo, la fuerza de los músculos sobre los huesos producirá disminución de la producción de esclerostina y como consecuencia se activará el osteoblasto que conducirá a mayor formación ósea, necesaria para afrontar las fuerzas más grandes aplicadas sobre el hueso. Por otra parte, si el hueso sufriera una fractura, la interrupción de la red de osteocitos determinará que estos comiencen a producir RANKL, que se unirá al receptor RANK de preosteoclatos formando osteoclasto y produciendo la resorción del hueso dañado. Simultáneamente con esto se liberan citoquinas como el TGFbeta que atrae osteoblastos que formarán hueso nuevo en el sitio de la lesión.
La PTH utiliza este mecanismo para la activación de los osteoblastos durante la disminución de la calcemia y los estrógenos inhiben al RANKL, ya que producen osteoprotegerina, evitando la activación del osteoclasto y la resorción ósea.
La insulina y la hormona del crecimiento tienen acción estimulando la formación ósea por favorecer la formación de IGF-1 que estimula el crecimiento óseo.

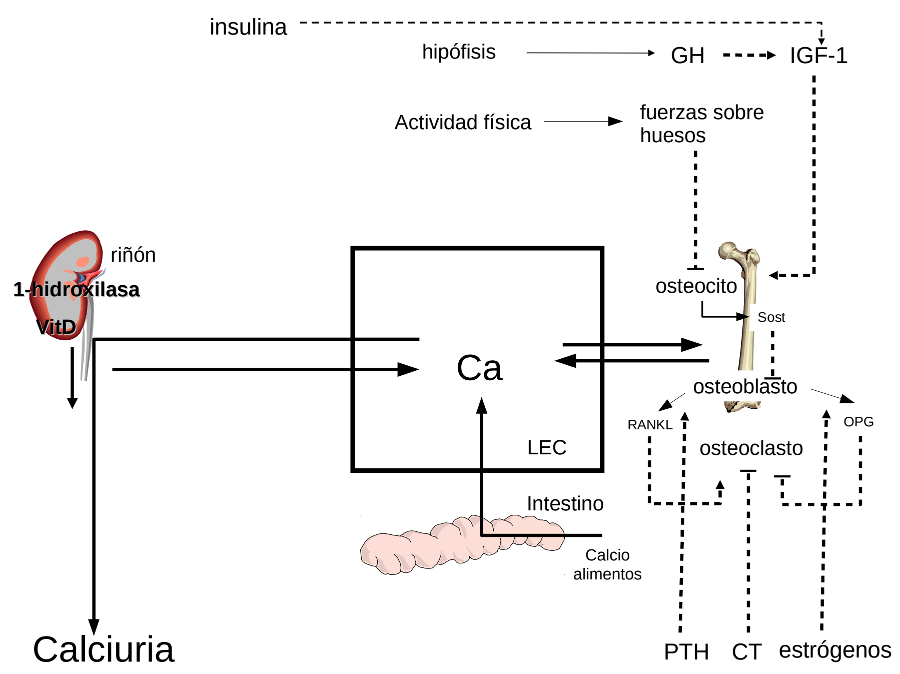


Figura 22.89. Regulación de la estructura ósea por PTH, insulina, CT, estrógenos y GH.

En la Figura 22.90 se muestra el complejo mecanismo de remodelado óseo. El mismo se puede poner en marcha para controlar los valores de calcio y fosfato plasmático o para adaptar la estructura ósea a las fuerzas recibidas. La PTH tiene receptores en osteoblastos, los que producen RANKL y OPG. El RANKL estimula la diferenciación de células que expresan los receptores RANK y TLR, hacia la progenie de osteoclastos, que se adhieren al tejido óseo

producíendo la resorción de la matriz ósea. Durante este proceso formarán una cavidad en el hueso liberando minerales y péptidos. Entre ellos se elimina TGFbeta que estimula a los osteoblastos a la formación de matriz ósea. Por lo tanto, un aumento de la resorción será acompañado por un aumento de la formación ósea. Ante hipocalcemia se activa este mecanismo por medio de la PTH/RANKL y durante el aumento de la calcemia se frena la resorción por aumento de la apoptosis de osteoclastos inducida por CT sobre receptores CT-R en la membrana del osteoclasto.

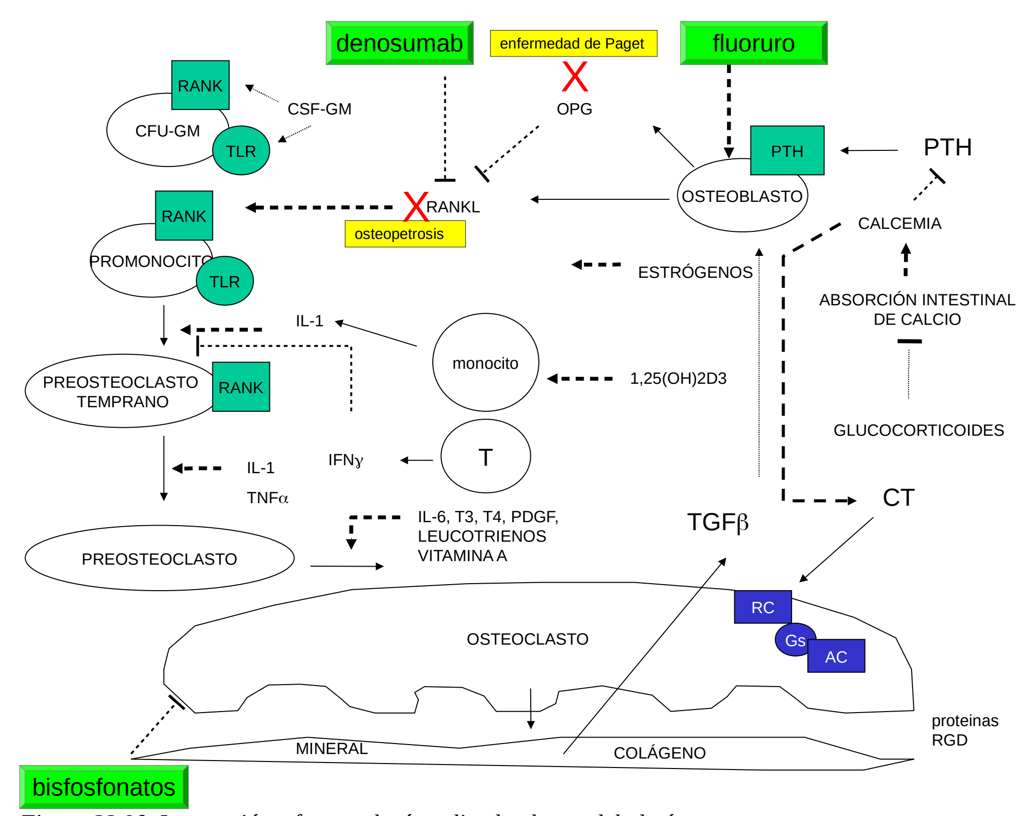


Figura 22.90. Integración y farmacología aplicada al remodelado óseo.

En la osteoporosis existe un aumento del remodelado que conduce a la pérdida de tejido óseo. La farmacología tiende a frenar la resorción, como lo hacen los bisfosfonatos que inhiben al osteoclasto o el denosumab que inhibe el RANKL. Otras drogas como el fluoruro tienen efecto anabólico sobre el osteoblasto y aumentan la formación. Aunque su efecto parece adecuado, el fluoruro produce inflamación a nivel óseo por aumento de las especies reactivas del oxígeno, conduciendo a corto plazo a un hueso débil de mala calidad.

El déficit genético de RANKL impedirá la resorción ósea dando un hueso muy denso y mineralizado en una patología conocida como Osteopetrosis. Por otra parte, un déficit de OPG producirá aumento de la acción de RANKL aumentando la actividad de los osteoclastos, con un aumento del remodelado. Tal es el caso en la Enfermedad de Paget.

22.12. Hormonas pancreáticas

El páncreas es una glándula con dos funciones: secreción externa e interna. La secreción externa está compuesta básicamente por enzimas con función digestiva.

Por su parte la secreción interna es realizada por los islotes de Langerhans y está compuesta básicamente por la insulina y el glucagón. Si bien los efectos de ambas hormonas son muy variados, ambas juegan un rol crucial en el control de metabolismo de los lípidos, glúcidos y aminoácidos.



Ambas hormonas son proteínas, sintetizadas en forma de precursores, secretadas a sangre y transportadas por ésta sin necesidad de proteínas específicas de transporte y ejercen su efecto a nivel de los tejidos blanco a través de receptores de membrana

22.12.1 Estructura de insulina y glucagón

La insulina (INS) es sintetizada en forma de un precursor llamado preproinsulina del que se eliminan sucesivamente un péptido señal para dar origen a la proinsulina y luego a esta se le elimina un fragmento conocido como péptido C, para dar origen a la insulina, formada por dos cadenas unidas por dos puentes disulfuro, Figura 22.91.

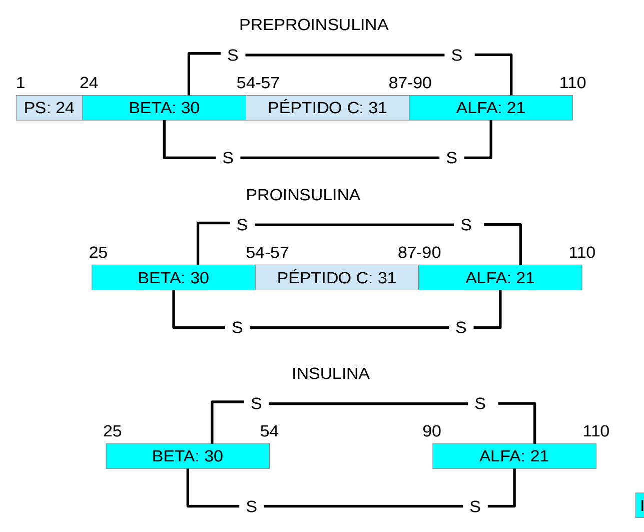


Figura 22.91. Estructura de la insulina y sus precursores. Los números sobre las barras indican los aminoácidos de inicio y fin del segmento. S representa una parte de puente disulfuro.

La síntesis de insulina es realizada casi exclusivamente en células beta de los islotes de Langerhans. La cadena alfa tiene 21 aminoácidos y la cadena beta 30 aminoácidos, con un peso molecular aproximado de 6 KDa.

El glucagón (GCG) es también sintetizado como un precursor, el proglucagón casi exclusivamente en células alfa de los islotes de Langerhans y en células del intestino delgado. A diferencia de la preproinsulina, que hasta el momento se conoce a la insulina como su único

derivado, el proglucagón tiene varias estructuras polipeptídicas con actividad hormonal además del glucagón, como son la glicentina, oxintomodulina y el GPL-1 (péptido similar al glucagón). Otros péptidos de función poco conocida forman también parte del proglucagon, Figura 22.92.

PROGLUCAGON

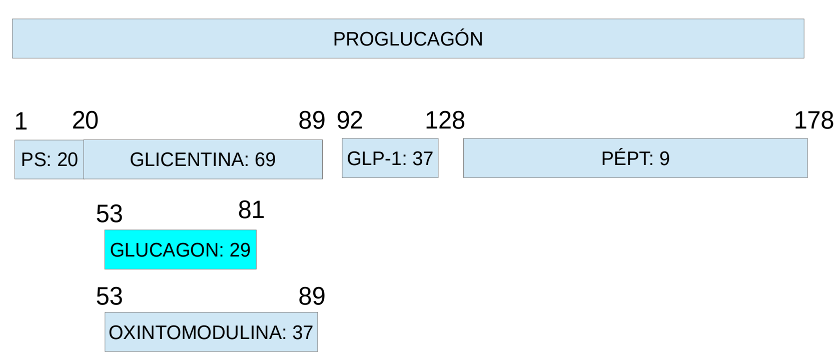


Figura 22.92. Estructura del glucagón, su precursor y otras proteínas derivadas. Los números sobre las barras indican los aminoácidos de inicio y fin del segmento.

22.12.2 Transportadores de glucosa

La comprensión del efecto de la insulina y glucagón sobre el metabolismo de los glúcidos requiere recordar los diferentes tipos de transportadores de glucosa que existen en las membranas plasmáticas de las células del organismo humano. En principio existen dos tipos:

1- Difusión facilitada, conocidos como GLUT. Estos transportadores difieren en su estructura primaria, la afinidad por la glucosa y la ubicación celular. Se clasifican como

GLUT1: ubicados en glóbulos rojos, fibroblastos y en endotelio vascular con un valor de K_M por la glucosa de 25 mM. Como la glucemia normal oscila 5 mM, es evidente que este transportador tendrá poca actividad con glucemia normal ya que el K_M supera 5 veces dicho valor.

GLUT 2: se halla en membrana basolateral del enterocito, hígado, túbulo contorneado proximal renal y células beta de islotes de Langerhans. Su K_M es 5 mM, por lo que a valores de glucemia normal su actividad es el 50% de su valor máximo.

GLU3: se hallan en sistema nervioso y tienen un K_M 1 mM que garantiza que las células tengan provisión de glucosa aun con valores bajos de glucemia.

GLUT4: se hallan básicamente en músculo estriado esquelético y cardíaco y en adipocito. Son dependientes de la concentración de insulina, activándose el transporte al aumentar la concentración de la hormona.

2- Cotransporte con sodio conocidos como SGLT. Existen dos tipos siendo el SGLT1 el de mayor afinidad. Se hallan en membrana apical del enterocito y cumplen un rol muy importante en la absorción de glucosa luego de las comidas

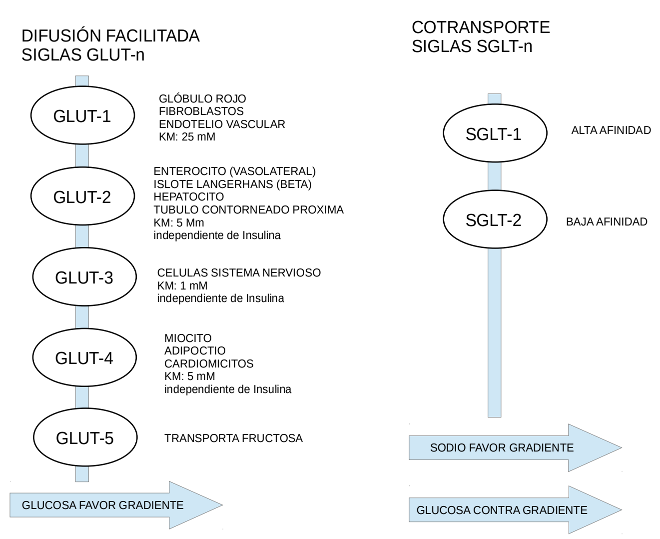


Figura 22.93. Mecanismos de transporte de glucosa a través de las membranas.

22.12.3 Mecanismo de secreción de insulina

La secreción de insulina tiene dos fases, una fase rápida de corta duración (5 min) y una prolongada y sostenida, Figura 22.94.

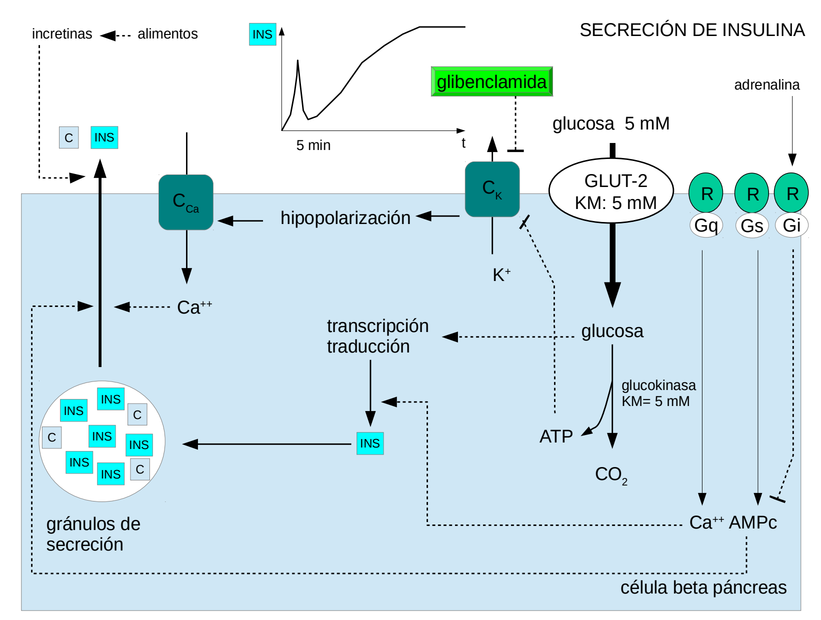


Figura 22.94. Mecanismo de secreción de insulina (INS). Se indican canales de calcio y potasio (C_{Ca} C_k) y la acción de drogas como la glibenclamida.

La secreción de insulina se produce en primer lugar por volcado al espacio extracelular de insulina empaquetada en gránulos junto con el péptido C. Esta secreción es estimulada por el aumento del calcio citosólico. El aumento del calcio se produce por apertura de canales de calcio sensibles al voltaje, el que se modifica por hipopolarización por cerrado de canales de potasio sensibles al ATP.

Durante la hiperglucemia, en la célula beta que tiene transportadores de glucosa GLUT2 con un K_M de 5 mM, aumenta notablemente el ingreso de glucosa a la célula. Como consecuencia aumenta el metabolismo de la glucosa y los niveles de ATP que producen la inhibición del canal antes mencionado. Algunas drogas que estimulan la producción de insulina como la glibenclamida también inhiben el canal de potasio, produciendo un efecto similar a la hiperglucemia y por ende son utilizados como hipoglucemiantes por su capacidad de producir aumento de la secreción de insulina. El mayor ingreso de glucosa indirectamente estimula la síntesis de insulina, fenómeno que también es mediado por calcio generado por el mecanismo descripto o bien por agonistas que activan los receptores asociados a fosfolipasa C-inositol trifosfato y calcio. Los agonistas que actúan sobre receptores asociados a adenilil ciclasa también tienen efecto estimulador de la secreción. Contrariamente la adrenalina que actúa sobre receptores alfa 2 inhibe la secreción de insulina por disminuir los niveles de AMPc.

22.12.4 El receptor de insulina

El receptor de insulina es un receptor de tirosinquinasa intrínseca y como tal actúa como dímero. Cada subunidad es una cadena polipeptídica de 1382 aminoácidos, que sufre un corte formando dos cadenas: la alfa que queda en el espacio extracelular y es la que interactúa con la insulina y la beta que tiene tres dominios: extracelular, transmembrana e intracelular, que posee

actividad de tirosin quinasa, Figura 22.95 . Al interactuar la insulina con el receptor se produce la autofosforilación en varios residuos de tirosina (Tyr) los que activan ciertas proteínas como el sustrato del receptor de insulina (IRS) y otras proteínas como SHC, STAT y SOCS. Estas tienen acciones corriente abajo, activando la enzima fosfatidil inositol 3 quinasa (PI3K) que fosforila a la proteína quinasa B (PKB) también conocida como akt, que estimulará la acción de mTORC1 que desencadena por una lado procesos de síntesis proteica y modulación del metabolismo integrado y por otro activa a la proteína GRB10 que inhibe la acción del receptor sobre las proteínas IRS y STAT entre otras, poniendo freno a la hiperfunción del receptor. Simultáneamente GRB10 es capaz de activar a la proteína NEDD4 que cataliza la ubiquitinación del receptor y su degradación en proteosomas, poniendo también un límite a la acción de receptor activado por la insulina. Por otro lado IRS activa la interacción entre GRB2 y Sos y como consecuencia se activa una cascada que conduce al reemplazo de GDP por GTP en la proteína Ras, la que activará la cascada formada por las quinasas: Raf, MEK y ERK aumentando la acción de factores transcripcionales que inducirán la síntesis de proteínas.

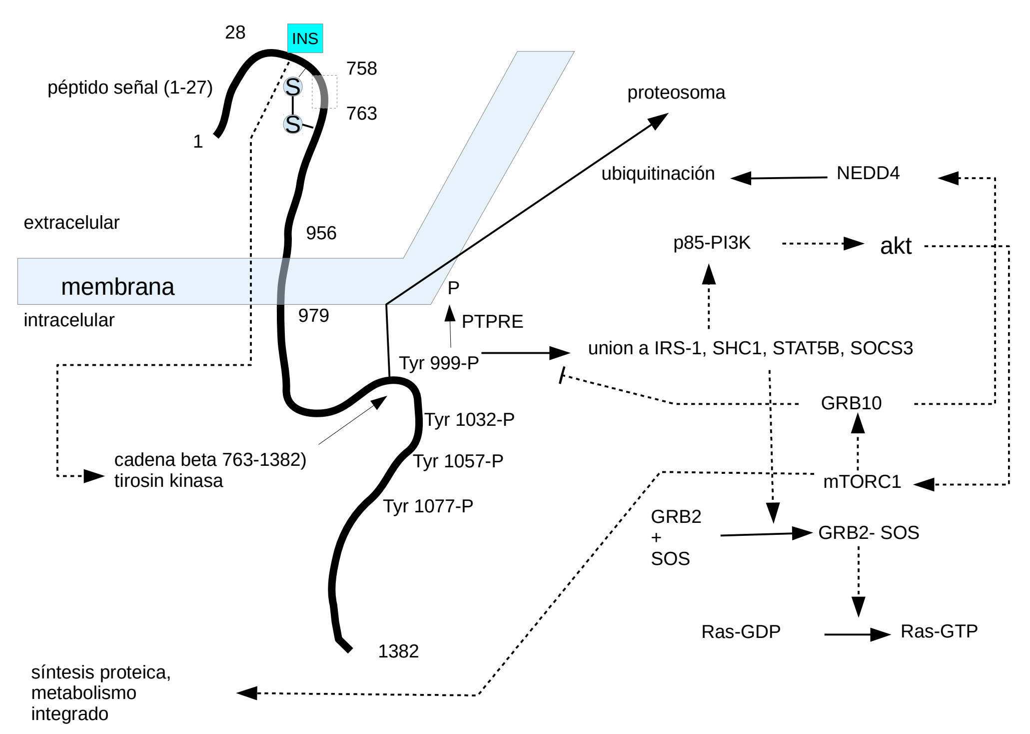


Figura 22.95. Estructura de una subunidad del receptor de insulina. Explicaciones y abreviaturas en el texto.

Como detallamos la unión de insulina conduce a la activación de una secuencia de proteínas que podemos expresar como IRS-PI3K-PKB. La PKB tendrá diversos efectos sobre diversos procesos celulares que predominarán en ciertos tejidos, pero se hallan todos representados en la Figura 22.96.

En células precursoras de adipocitos produce la fosforilación de FOXO y de esta manera libera la inhibición producida por FOXO desfosforilado sobre el factor transcripcional PPARγ, factor que estimula la diferenciación de adipocitos.
En músculo estriado y en hepatocito aumenta la formación de glucógeno. Por un lado produce la fosforilación y exposición en la membrana de los receptores GLUT4 (en músculo) que aumentan la entrada de glucosa y por otro lado estimula la acción de la glucógeno sintetasa e inhibe a la fosforilasa. La glucógeno sintetasa se estimula en resumen por dos mecanismos, por un lado inhibe la glucógeno sintetasa quinasa 3 (GSK3) por fosforilación, siendo que GSK3 desfosforilada actuaba fosforilando a la glucógeno sintetasa e inactivándola. Por otro lado fosforila e inactiva el inhibidor inh2, proteína que inactiva a la fosfatasa PP2 que ahora podrá desfosforilar a la fosfatasa. Ambas acciones tienden a poner a la glucógeno sintetasa en su forma desfosforilada activa, y por ende formar glucógeno. Por otro lado el glucógeno no se degrada ya que la glucógeno fosforilasa se halla inhibida debido a que PKB activa la fosfodiesterasa (FD) que al transformar el AMPc en AMP impide la activación de la PKA que activa a la fosforilasa quinasa, que es la enzima que al fosforilar a la glucógeno fosforilasa, comienza a degradar glucógeno. Consecuencia de este complejo mecanismo es la acumulación de glucógeno durante la hiperglucemia e hiperinsulinemia.

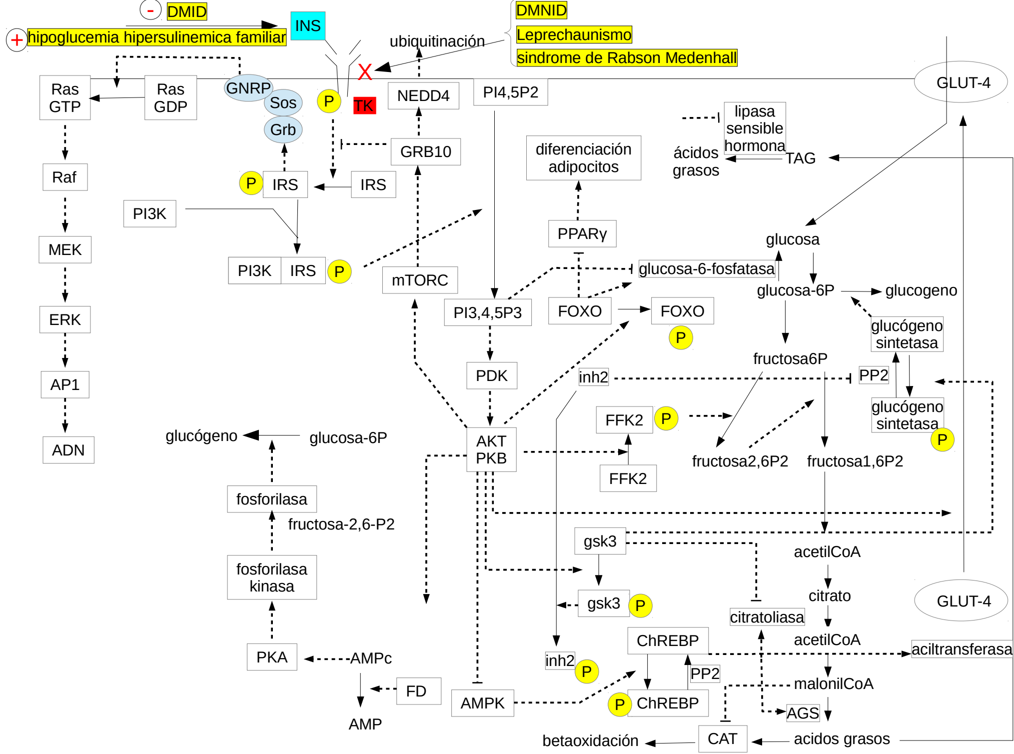


Figura 22.96. Mecanismo de acción de la insulina en tejidos blanco y patologías asociadas a mal funcionamiento de proteínas involucradas.

Sobre la conversión de carbohidratos en lípidos, fundamentalmente en tejido adiposo y hepatocito, PKB produce la inhibición de la quinasa dependiente de AMP (AMPK),. enzima que fosforilaba e inactiva a la proteína ligadora al elemento de respuesta a carbohidratos (ChREBP). Al hallarse desfosforilado ChREBP es capaz de activar la transcripción de enzimas relacionadas al trasporte de acetil-CoA y la síntesis de ácidos grasos como son las enzimas: citrato liasa, ácido graso sintetasa y glicero-3-fosfato acil-CoA acil transferasa (aciltransferasa). De esta manera aumenta la síntesis de ácidos grasos y de triacilgliceroles. Simultánemente el aumento de malonil-CoA inhibe el ingreso de ácidos grasos a la mitocondria y su posible oxidación en la beta oxidación, inhibiendo el transportador de ácidos grasos con carnitina.
La insulina como sabemos inhibe la gluconeogénesis y activa la glucólisis, rutas coincidentes con la acción demandada a la insulina que es el descenso de la glucemia. Por un lado aumenta la glucólisis estimulando la fosfofructoquinasa-1. Esta enzima se activa por el regulador fructosa-2,6-bisfosfato que se forma por acción de la enzima fosfofructoquinasa-2 (FFK-2). La fructosa-2,6-bisfosfato también actúa inhibiendo la gluconeogénesis por inhibir la fructosa bisfosfatasa. Una inhibición adicional se produce por la PI3K sobre la glucosa-6-fosfatasa, enzima que permite la liberación de glucosa a la sangre
La Figura 22.97 muestra un esquema con las vías metabólicas activadas (en verde) y las inhibidas (en rojo).

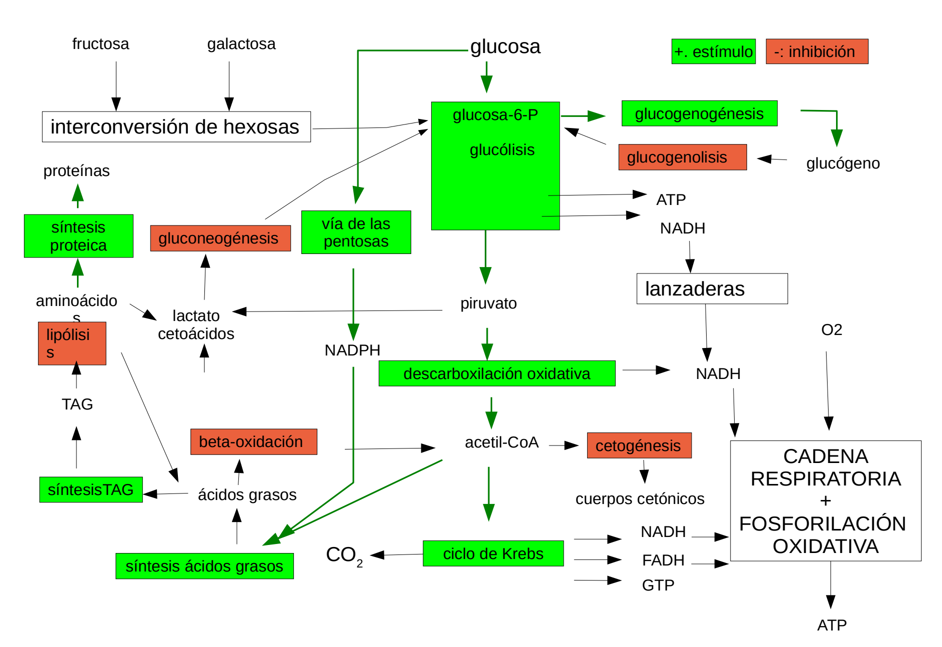


Figura 22.97. En verde vías metabólicas activadas por acción de insulina. En rojo vías inhibidas por insulina.

El efecto de la insulina se basa en activar las vías que consumen glucosa y la transforman en reservas de estructura glucídica (glucógeno) o lipídica (triacilgliceroles). Por esta razón se halla activada la glucólisis y la descarboxilación oxidativa que generan acetil-CoA, aunque parte de

este puede ser oxidado en el ciclo de Krebs, gran parte se deriva hacia la formación de ácidos grasos favorecido por la mayor expresión de enzimas activadas por ChREBP y por la disponibilidad de NADPH provisto por la vía de las pentosas y necesario para la síntesis de ácidos grasos. Estos últimos son utilizados para formar triacilgliceroles, favorecida por la disponibilidad de ácidos grasos y de glicerol fosfato que se obtiene de intermediarios de la glucólisis. La síntesis de glucógeno está activada por la gran disponibilidad de glucosa y la activación de la glucógeno sintetasa antes descripta. Contrariamente están inhibidas las vías que producen glucosa, principalmente la gluconeogénesis y glucogenólisis.

22.12.5 Diabetes Mellitus

La falta de insulina produce una patología conocida como Diabetes mellitus tipo I o insulino dependiente. En esta patología disminuye la producción de insulina, siendo en muchos casos la causa la presencia de autoanticuerpos contra las células beta pancreáticas. Esta patología se puede tratar con administración de insulina exógena que hasta el momento se hace por vía subcutánea o endovenosa, debido a que la administración oral es aun inapropiada porque la insulina al tener estructura polipeptdídica es degrada por la enzimas digestivas. Sin embargo se han realizado grandes avances en el desarrollo de formas farmacéuticas que permitan utilizar esta vía de administración.

En la diabetes las complicaciones son de diversos tipos en general causados por el estrés oxidativo y por la glicosilación de proteínas que torna inapropiadas a las estructuras para cumplir su función. El estrés oxidativo puede explicarse en parte por el aumento de la formación de sorbitol a partir de glucosa, ya que esta no puede metabolizarse por la vía glucolítica de manera normal por la falta de insulina, Figura 22.98. El pasaje de glucosa a sorbitol se realiza por la enzima aldehído reductasa que consume NADPH y aquí está el origen del problema. Al consumirse el NADPH, no se puede reducir el glutatión oxidado (GSSG) a glutatión reducido (GSH) por acción de la enzima glutatión reductasa y la menor cantidad de GSH determina que el peróxido de hidrógeno se transforme en radical oxhidrilo, que es la principal especie reactiva de oxígeno y produce peroxidación de los lípidos y alteraciones de proteínas y el ADN. El sorbitol formado sigue su metabolismo para volver a dar intermediarios de la glucólisis y no serían en si un problema para la célula.

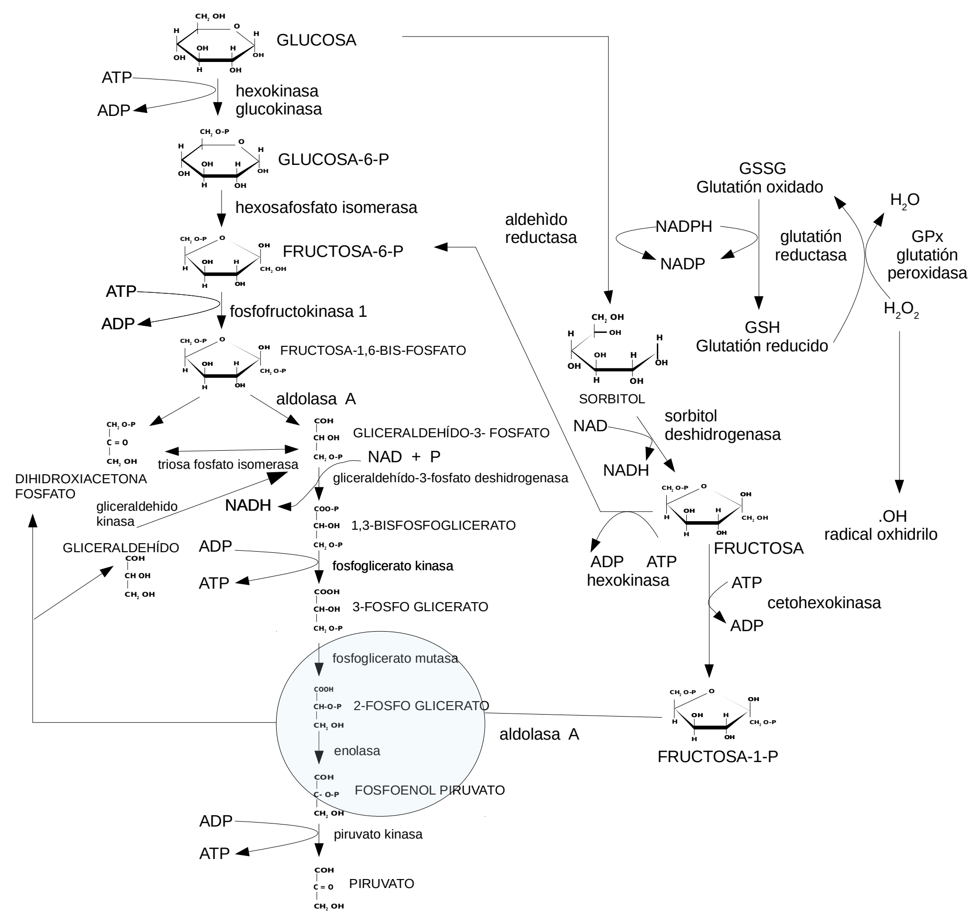


Figura 22.98. Alteración del metabolismo de glúcidos en hiperglucemia por aumento de la formación de sorbitol.

Otro mecanismo involucrado en la fisiopatología de la diabetes mellitus es la formación de 2-glucosamina-6-fosfato a partir de la fructosa-6-fosfato al no poder seguir esta última la vía glucolítica. Esta reacción es catalizada por la enzima glucosamina fructosa-6-fosfato amino transferasa, Figura 22.99. La glucosamina-6-fosfato es acetilada para dar N-acetilglucosamina-6-fosfato la que se isomeriza a N-acetilglucosamina-1-fosfato para luego formar UDP-N-acetil glucosamina que puede ser incorporado a proteínas, produciendo su glicosilación. Las proteínas glicosiladas dan compuestos conocidos como compuestos de Amadori y que luego forman productos avanzados de glicosilación (AGE) los que pueden ser captados por células y descargar también procesos de estrés oxidativo.

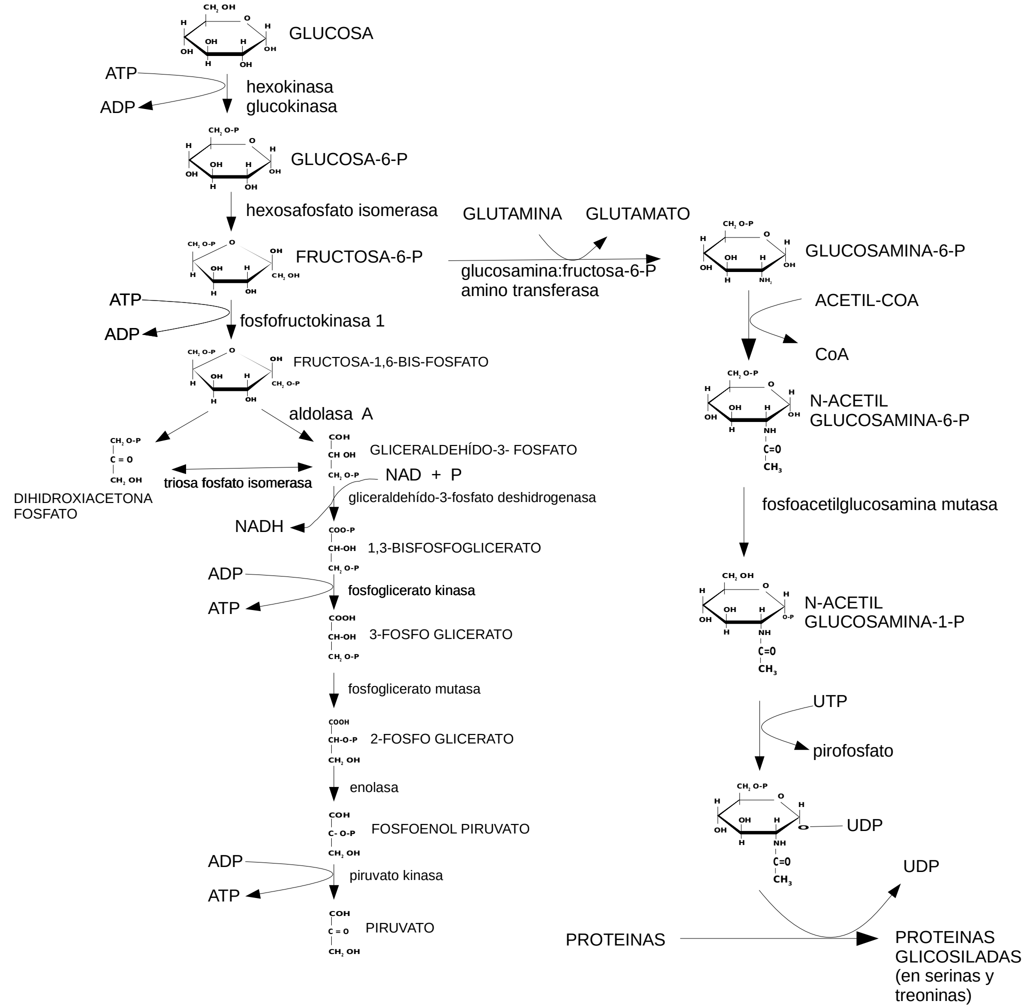


Figura 22.99. Mecanismo de aumento de la glicosilación de proteínas por aumento de la vía de la gluosamina.

El tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo I si bien tiene gran cantidad de recursos que pueden utilizarse solos o en conjunto, involucrando aspectos farmacológicos y de estilo de vida, la administración de insulina exógena es por hoy el más efectivo. La insulina se halla disponible de origen bovino y porcino, pero la recombinante humana es la más efectiva y además no tiene el problema de la generación de anticuerpos que puede limitar la terapia. El problema es su administración y duración. Existen además de la insulina recombinante regular otras insulinas que podemos clasificarlas como de acción rápida, intermedia y lenta.

Entre las insulinas de acción rápida tenemos a la lispro, aspártica y glulisina que tienen cambios en algunos aminoácidos, que determina que de esta manera no puedan formar

agregados de menor solubilidad y así alcanzar rápidamente la circulación y realizar su acción. La Figura 22.100 muestra las insulinas mencionadas y los cambios sufridos en su estructura. Estas insulinas tienen un inicio de acción en 15 minutos con un pico de 60 minutos y una duración de 4 h. Son utilizadas para combatir hiperglucemias severas que requieren una rápida acción.

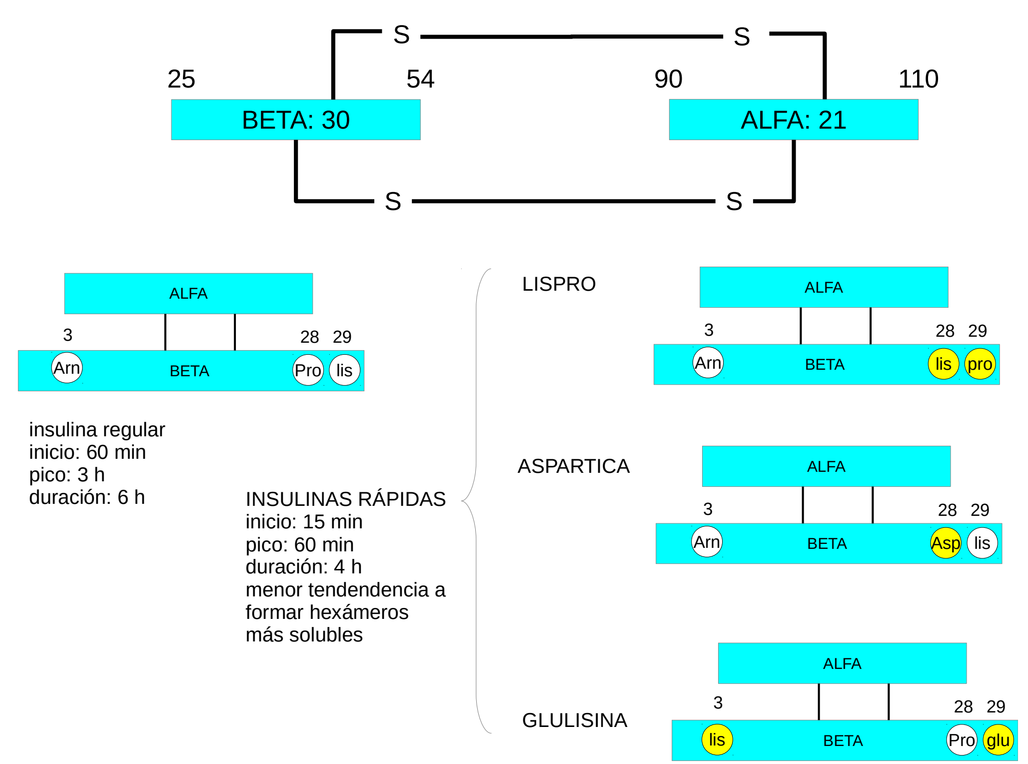


Figura 22.100. Estructura de insulinas ultrarrápidas. A la izquierda insulina regular. En círculos blancos los aminoácidos donde se produjeron modificaciones y el número indica su posición en la cadena. En círculo amarillo, el cambio realizado en la insulina sintética.

Las insulinas lentas o de acción intermedia son insulinas regulares en presencia de Zn y protamina que producen hexámeros de menor solubilidad determinando una liberación más lenta desde el espacio subcutáneo. Estas insulinas, como la NPH, al ser administradas se liberan lentamente presentando picos en sangre en el orden de las 8 h y su inicio es de 2 h, teniendo la acción una duración de 16 h,Figura 22.101.

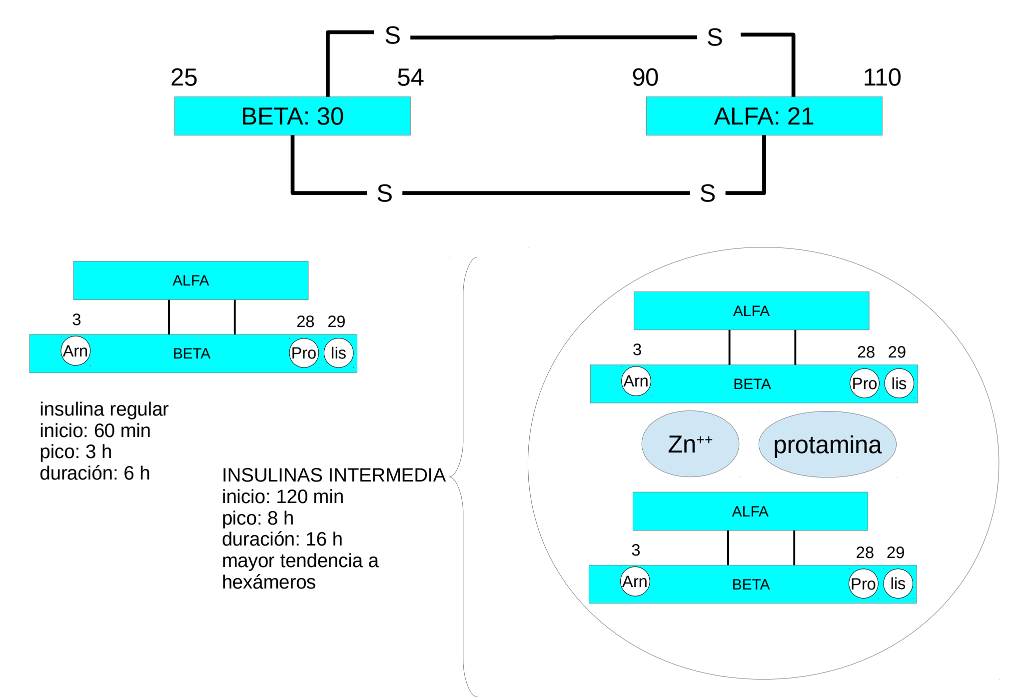


Figura 22.101. Estructura de insulina lenta. A la izquierda insulina regular. En círculos blancos los aminoácidos donde se produjeron modificaciones y el número indica su posición en la cadena.

Las insulinas lentas son glargina y determir que tienen modificaciones en aminoácidos y agregados de ácidos grasos que determinan menor solubilidad a pH 7 y la mayor tendencia a formar agregados, Figura 22.102.

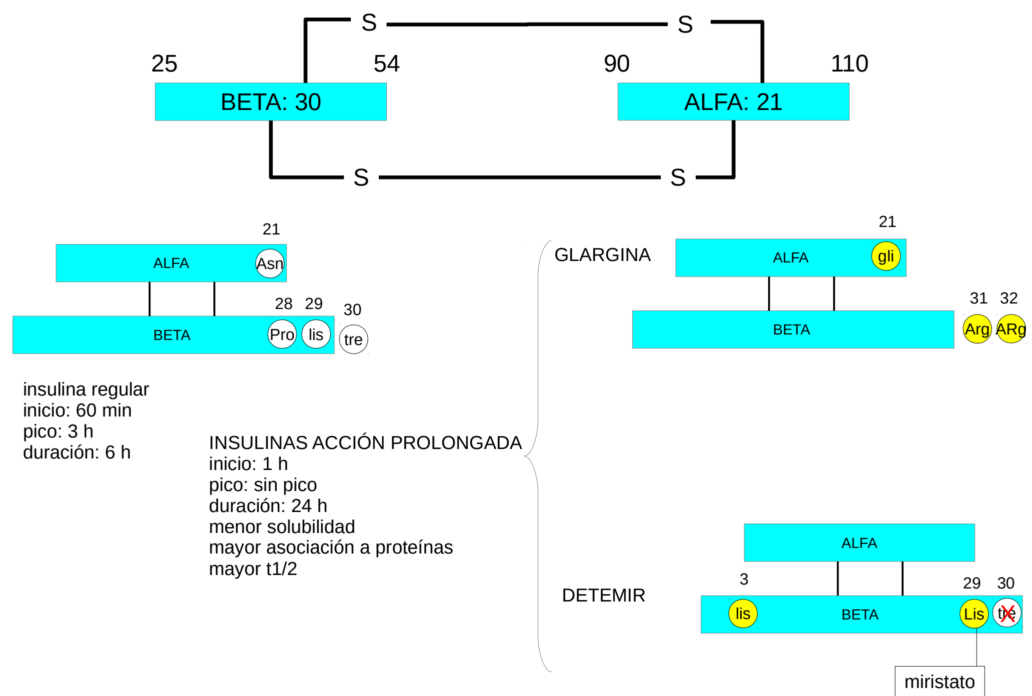


Figura 22.102. Estructura de insulinas lentas. A la izquierda insulina regular. En círculos blancos los aminoácidos donde se produjeron modificaciones y el número indica su posición en la cadena. En círculo amarillo, el cambio realizado en la insulina sintética.

Receptor de glucagón

Es un receptor asociado a proteínas G trimérica. Participa activamente en la regulación de la glucemia por activación de la glucogenolisis y gluconeogénesis hepática.

Es un receptor de 7 pasos transmembrana, tiene un dominio extra y otro intracelular.

El precursor tiene un péptido señal de 25 aminoácidos. Del aminoácido 26 al 477 corresponde a la estructura del receptor de glucagón (GL-R). En su estructura tiene varios puentes disulfuro intracatenarios, glicosilaciones N-linked y fosforilaciones en residuos de serina. Estas fosforilaciones son vitales para la endocitosis luego de la unión al ligando.

En los mecanismos de transducción de señales intervienen enzimas como adenilil ciclasa, PKA, proteína de unión a elementos de respuesta a carbohidratos, fosfofructoquinasa-2.

La unión de glucagón (GL) al receptor GL-R, produce el cambio de GDP por GTP en la subunidad alfa-s de la proteína Gs. Gs unido a GTP adquiere capacidad de estimulación de Adenilil ciclasa (AC), la cual convierte ATP en AMPc. Este nucleótido cíclico se une a PKA tetramérica separando las subunidades regulatorias de la catalítica, la cual adquiere capacidad de fosforilación. PKA fosforila diversos sustratos entre los que se encuentra la 6-fosfofructosa-2-quinasa/fructosa-2,6-bisfosfatasa y el ChREBP (proteína ligadora a elementos de respuesta a carbohidratos) que modificará la expresión de ciertos genes que gobiernan el metabolismo de glúcidos y lípidos. PKA actuará de manera conjunta con AMPK (proteín quinasa dependiente de AMP)

22.12.6 Efectos del glucagón

El glucagón hace su efecto sobre las células blanco a través de receptores de siete dominios transmembrana asociados a proteinas Gs y adenilil ciclasa. El aumento de AMPc estimula la proteín quinasa A (PKA) que realiza los efectos. Por un lado, en el hígado produce la activación de la glucógeno fosforilasa por fosforilación catalizada por la fosforilasa quinasa que es fosforilada y activada por PKA, Figura 22.103.

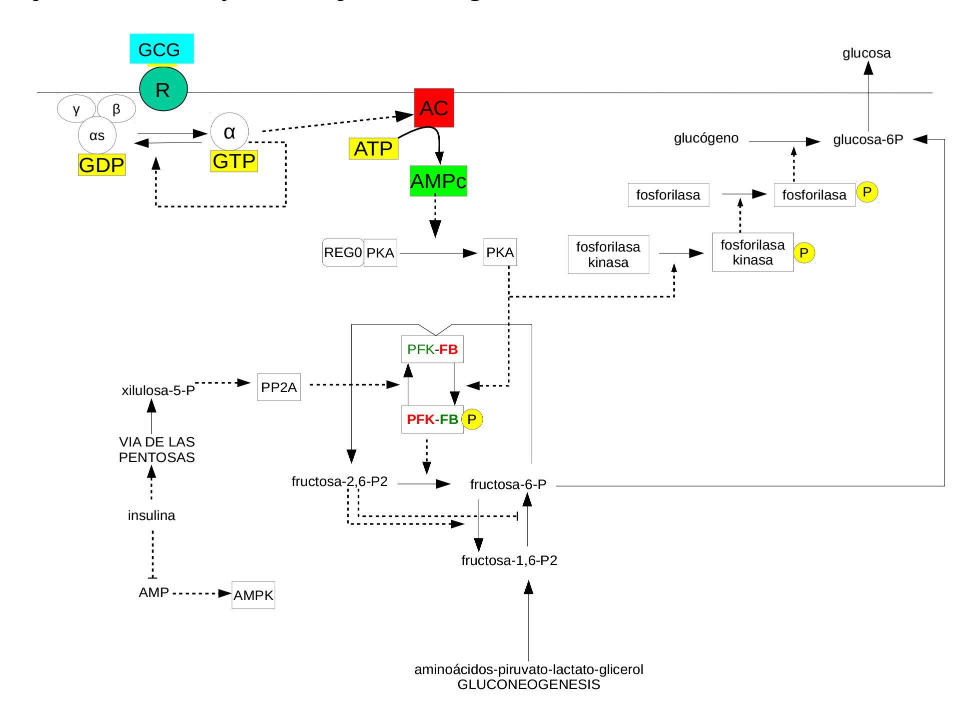


Figura 22.103. Mecanismo de acción del glucagón.

Un mecanismo similar utiliza en el adipocito activando la lipasa sensible a hormonas y produciendo la degradación de triacilgliceroles, liberando ácidos grasos libres a la sangre. Por otra parte en hígado produce PKA la fosforilación de la enzima bifuncional: fosfofructosa quinasa-fructosa bisfosfatasa (PFK-FB) que al fosforilarse produce la transformación de fructosa-2,6-bisfosfato en fructosa-6-fosfato. La disminución de la concentración de fructosa-2,6-bisfosfato determina inhibición de la glucólisis y activación de la gluconeogénesis, ya que la fructosa-2,6-bisfosfato es un estimulador de la fosfofructoquinasa (enzima de la glucólisis) y un inhibidor de la fructosa bisfosfatasa (enzima de la gluconeogénesis).

La Figura 22.104 muestra en verde las vías metabólicas activadas durante la hipoglucemia y como consecuencia durante el aumento de la concentración de glucagón.

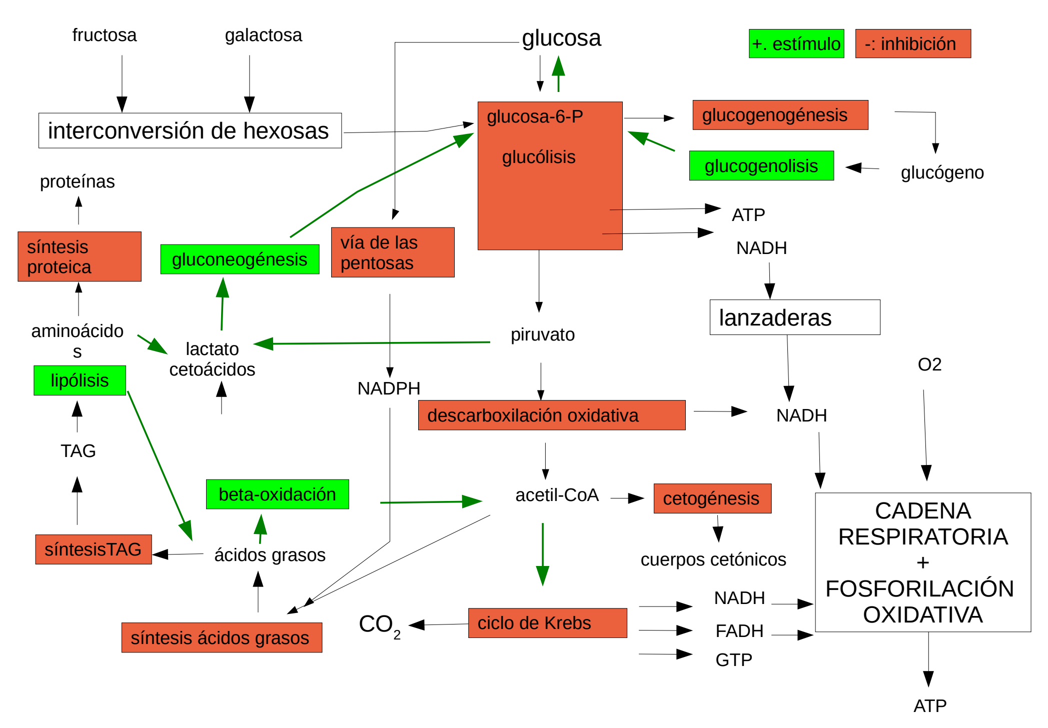


Figura 22.104. En verde vías metabólicas activadas por acción de glucagón. En rojo vías inhibidas por glucagón.

Como se explicó antes estarán activadas la gluconeogénesis y la glucogenolisis hepática, orientada ambas a la producción de glucosa y restauración de los niveles de glucosa en sangres. En tejido adiposo esta activada la lipólisis que libera ácidos grasos para su utilización en la beta oxidación en diversos tejidos.

La insulina es producida por el páncreas que tiene un rol importante en la distribución, almacenamiento y aprovechamiento de los nutrientes. Por otra parte influye en el crecimiento actuando conjuntamente con la hormona del crecimiento. Su acción a nivel de los tejidos blancos se hace a través del receptor de insulina (INSR)

22.12.7 Patologías

Existen algunas patologías asociadas a defectos en la síntesis de proteínas, Figura 22.96.

Síndrome de Rabson-Mendenhall: Es una severa resistencia a insulina caracterizada por diabetes mellitus con resistencia a la insulina, hiperplasia de la glándula pineal y anormalidades somáticas. Tiene herencia autosómica recesiva. Existen diversas mutaciones que pueden afectar: transporte del receptor a la membrana con disminución de afinidad, frenar el procesamiento del receptor, reducir unión de insulina, anular unión de insulina.

Leprechaunismo: Es el más severo de los síndromes de resistencia a la insulina, de aparición intrauterina y muerte en infancia. Se hereda en forma autosómica recesiva. Las mutaciones pueden afectar el procesamiento del receptor y la unión a la insulina

Diabetes Mellitus no insulino dependiente o Diabetes Mellitus tipo II (DMNID): Es un desorden multifactorial de la homeostasis a la glucosa causada por falta de sensibilidad del receptor a la propia insulina. Se caracteriza por obesidad, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hipertensión e hipertrigliceridemia. Las complicaciones a largo plazo comprometen la visión, riñones, nervios y vasos sanguíneos.
Hipoglucemia Hiperinsulinemica Familiar 5: Se hereda de manera autosómica dominante y corresponde a una mutanción del INSR. Sinónimos: hiperinsulinismo congénito o hipoglucemia hiperinsulinémica de la infancia. Caracterizada por defecto en la retroalimentación negativa que controla la secreción de insulina.
Diabetes Mellitus insulino resistente con acantosis nigricans tipo A: Causada por mutación del gen de INSR. Caracterizada por severa resistencia a insulina endógena o exógena. Con ovario masculinizante en enfermos mujeres adolescentes, con hirsutismo, amenorrea y virilización. El aumento de insulina puede activar receptores en células de la piel produciendo hiperqueratosis e hiperpigmentación.
La metformina (una biguanida) y otras drogas de esta familia activan directamente el receptor por fosforilación en tirosinas 1150 y 1151 e indirectamente por inhibición de la tirosin fosfatasa 1B

22.13. Hormonas del aparato digestivo

Las hormonas del aparato digestivo, implicadas en la distribución de nutrientes son diversas en lo que respecta a origen y función. Se distinguen cuatro tipos:



1- Hormonas que se liberan durante el ayuno y aumentan el apetito e ingesta de calorías.
2- Hormonas que se liberan generando sensación de saciedad.
3- Hormonas que controlan la liberación de enzimas o procesos requeridos para la digestión.
4- Hormonas que se encargan de la distribución y almacenamiento de nutrientes.
Las células y órganos que las producen son diversas
Células K: productoras de GIP e incretinas.
Células L: productoras de glicentina, oxintomodulina, GLP-1,GLP-2, péptido YY.
Células I: productoras de colecistoquinina.
Células G: productoras de gastrina.
Células enterocromafines: productoras de histamina.
Células N: productoras de neurotensina.
Células S: productoras de secretina.
A continuación desarrollaremos brevemente las generalidades de las hormonas relacionadas al aparato digestivo, luego haremos un descripción de relaciones y acciones de las hormonas por órganos y tejidos y finalmente desarrollaremos detalles de cada hormona.

22.13.1 Enfoque general

La Figura 22.105 muestra de manera general las relaciones hormonales. La ingesta de alimentos es controlada por hormonas producidas por sistema nervioso. La llegada de alimentos al aparato digestivo (AD) producirá estímulos que desencadenarán la secreción de hormonas (H) que pueden actuar regulando la secreción del páncreas endócrino y la función del sistema nervioso. Por otra parte, algunas de estas hormonas estimularán la función exócrina

del páncreas, promoviendo la secreción de agua, bicarbonato y enzimas o bien estimularán la producción de bilis por el hígado. Las enzimas pancreáticas producirán digestión de los nutrientes a moléculas como glucosa, aminoácidos y ácidos grasos, que al absorberse y pasar a la sangre modularán la secreción endócrina del páncreas, la que por su parte controlorá procesos que utilizan estas moléculas absorbidas.
El tejido adiposo es productor de hormonas que regulan diversos procesos, entre ellos la secreción de hormonas pancreáticas y su efecto. Veremos en particular ahora cada hormona y órgano o tejido.

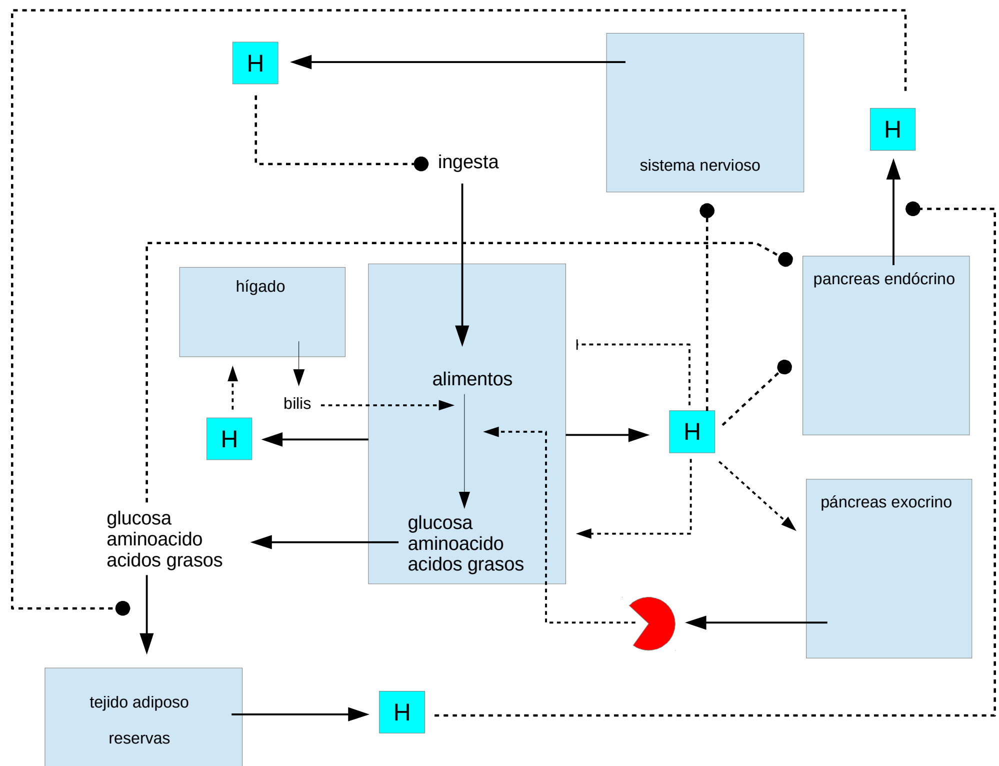


Figura 22.105. Enfoque general de acción de las hormonas (H) sobre los diferentes órganos y tejidos. Líneas continuas indican procesos, las líneas de punto con flecha indican estímulo y con guión inhibición. Si la línea de punto termina en círculo indica que existe regulación pudiendo ser positiva o negativa.

22.13.2 Hormonas relacionadas al estómago

La Figura 22.106 muestra algunas de las hormonas relacionadas al estómago. La ingesta de alimentos estímula a las células G que secretan gastrina, hormona que actuará sobre las células enterocromafines productoras de histamina. La histamina actúa sobre las células parietales estimulando la secreción de ácido clorhídrico a través de receptores de histamina H2, necesario para desnaturalizar las proteínas y crear un pH apto para la acción enzimática. La gastrina también estimula la secreción de enzimas por las células principales, que hidrolizarán enlaces

peptídicos en las proteínas presente en los alimentos. Por otra parte el ingreso de alimentos produce distensión de la pared del estómago, que estimula la liberación de obestatina, hormona que inhibe los centros del apetito. Contrariamente, durante el ayuno se produce contracción de la pared, liberándose grelina, hormona orexigénica que estimula los centros del apetito. A su vez, la gastrina tiene un efecto inhibitorio sobre el vaciado gástrico.

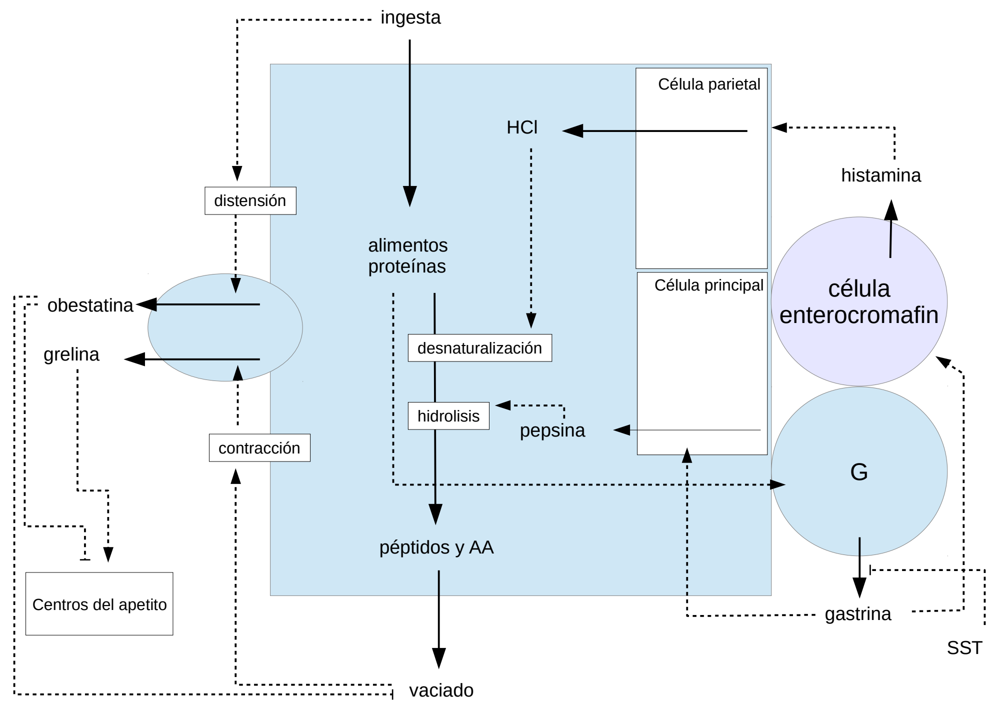


Figura 22.106. Hormonas relacionadas al estómago.

El avance de la digestión disminuye el contenido proteico, hecho que repercute negativamente en el estímulo a las células G, descendiendo la secreción de gastrina, como consecuencia de esto se produce relajación del píloro y pasaje del quimo al intestino.

22.13.3 Hormonas relacionas al duodeno

La Figura 22.107 muestra las hormonas relacionadas fundamentalmente al duodeno. El vaciado gástrico permite el paso del quimo al duodeno. Éste tiene pH bajo, proteínas, lípidos y carbohidratos fundamentalmente. Además, puede contener aminoácidos y péptidos por la acción de enzimas gástricas y mono, disacáridos y oligosacáridos por la acción de la amilasa salival.

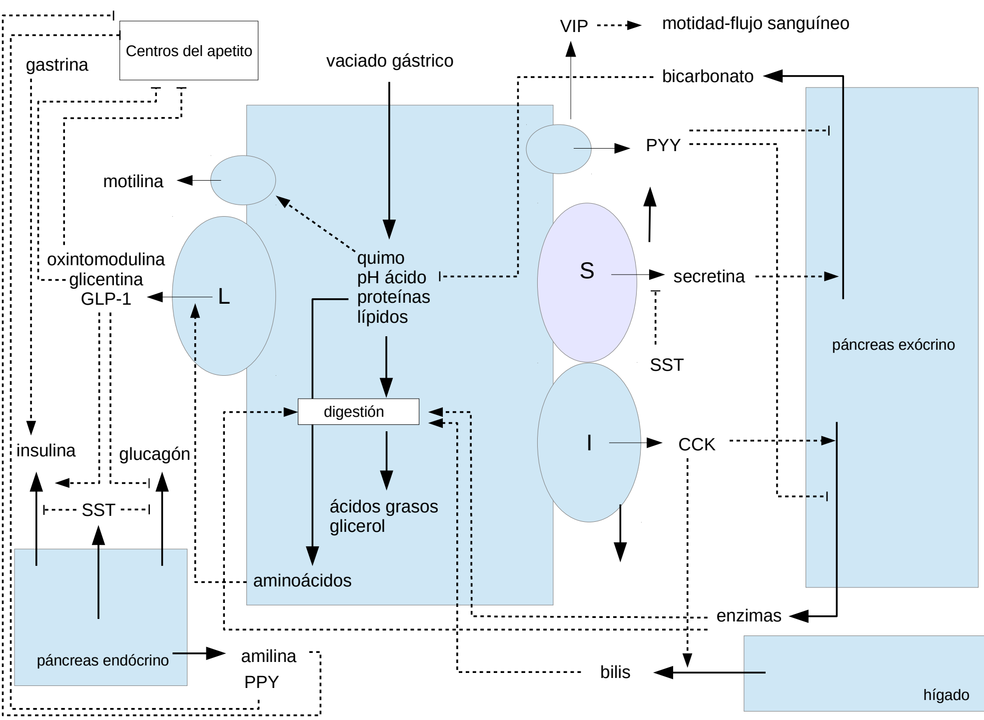


Figura 22.107. Hormonas relacionadas al duodeno y páncreas. S: células S. I: células I. L: células L. CCK: colecistoquinina, SST: somatostatina. VIP: péptido intestinas vasoactivo. GLP-1: incretina.

La llegada del quimo tiene varios efectos. Por un lado, estimula a las células S e I para la producción de secretina y colecistoquinina. Si el pH es muy bajo predominará la secretina que estimulará el páncreas exócrino para la producción de una secreción rica en bicarbonato con el objetivo de contrarrestar la acidez. Contrariamente, si es rica en proteínas y lípidos, actuará la CCK que estimulará la liberación de una secreción pancreática rica en enzimas y en la secreción hepática de bilis. Los ácidos biliares emulsionarán las grasas y las enzimas degradarán los lípidos produciendo ácidos grasos. Por otra parte, las proteínas formarán aminoácidos y los glúcidos monosacáridos. Estos últimos en sangre promoverán la secreción de insulina e inhibirán la de glucagón. Simultáneamente, células del duodeno generarán péptidos como la oxintomodulina y glicentina que inhibirán los centros del apetito y el GLP-1 (una incretina) que estimulará la secreción de insulina e inhibirá la de glucagón. Otros péptidos como el VIP actúan sobre la musculatura lisa modificando la motilidad y el flujo sanguíneo. La insulina liberada en esta situación actuará favoreciendo el depósito de los nutrientes absorbidos.

22.13.4 Hormonas del tejido adiposo

El tejido adiposo produce hormonas, entre ellas la leptina, adiponectina y resistina. En general su producción es proporcional a la masa de tejido adiposo. La leptina tiene varios efectos: por un lado inhibe la producción de neuropéptido Y (NPY) que es estimulador de centros del

apetito y por otro estimula la secreción de hormona de crecimiento que tiene acción lipolítica, degradando triglicéridos y aumentando los ácidos grasos no esterificados en sangre (NEFA). Es un estimulador también de la termogenina que desacopla la oxidación de la fosforilación aumentando la liberación de calor. Tiene efecto inhibitorio sobre la diferenciación hacia adipocitos ya que inhibe la acción del factor nuclear PPARγ.

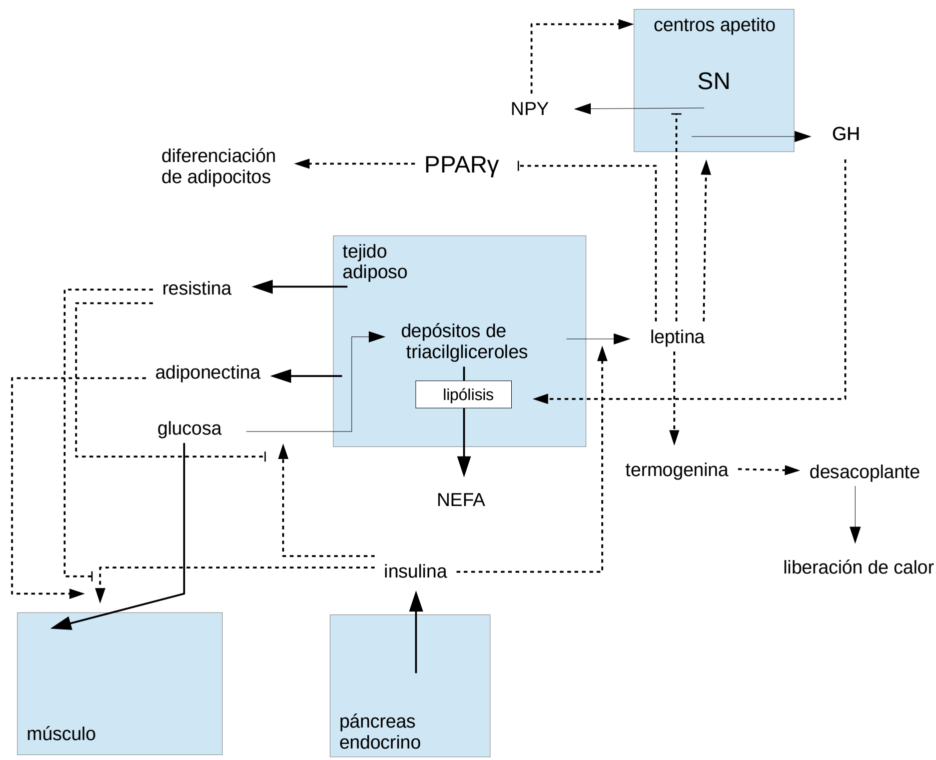


Figura 22.108. Hormonas relacionas al tejido adiposo. NEFA: ácidos grasos librs. GH: hormona de crecimiento. SN: sistema nervioso. NPY: neuropéptido Y.

La resistina por su parte inhibe la acción de insulina sobre la captación de glucosa por músculo, mientras que la adiponectina la favorece. La insulina tiene efecto estimulador de la secreción de leptina.

22.13.5 Detalles específicos de cada hormona

Somatostatina

Tiene un precursor de 116 aminoácidos. A partir del cual se pueden formar dos moléculas: somatostatina-28 y somatostatina-14, que contienen 28 y 14 aminoácidos, respectivamente. A continuación se indica el rango de aminoácidos del precursor y su porción: 1-24: péptido señal, 25-88: propéptido, 89-116 SST28, 103-116: SST-14

La mayor expresión es a nivel de células de los islotes pancreáticos, tracto gastrointestinal y varios sectores del cerebro.

A nivel de sus tejidos blancos tiene diferentes receptores, todos asociados a proteínas Gi:
1- SSTR3 y SSTR5: se expresan a nivel de células somatotropas de hipófisis inhibiendo la secreción de somatotrofina.
2- SSTR4: se expresan a nivel gástrico e intestinal inhibiendo la secreción de gastrina y secretina
3- SSTR1 y SSTR2: se expresan a nivel de los islotes de Langerhans disminuyendo la secreción de insulina y glucagón.
Neuropéptido Y
Se genera a partir de un precursor de 97 aminoácidos. A continuación se indica el rango de aminoácidos del precursor y su porción: 1-28: péptido señal, 29-64 NPY(C-terminal modificado: tirosinamida 64), 68-97 C-flanking peptide of NPY
La secreción es inhibida por insulina y leptina. Estimula la ingesta de alimento, disminuye el consumo de energía e incrementa el depósito de tejido adiposo. Al parecer es inhibido por drogas simpaticomiméticas como las anfetaminas y su derivado la fentermina, que inhibe la recaptación de noradrenalina, serotonina y dopamina (es inhibidor del trasporte sodio-dependiente de dichos transportadores) así como inhibe la MAO. Al parecer la fentermina también aumenta los niveles de leptina en cerebro incrementando la sensación de saciedad. No se utiliza actualmente por los efectos adversos.
Receptores:
1- NPY2R: receptor para NPY y péptido YY(3-36). Acoplado a Gi. R 7 DTM. Expresión en cerebro: amígdala, cuerpo calloso, hipocampo, núcleo subtalámico, núcleo caudado, hipotálamo y sustancia nigra.
2- NPY1R: receptor para NPY y péptido YY(3-36). Acoplado a Gi. R 7 DTM. Se expresa fundamentalmente en diferentes tipos de tejido adiposo.
3- NPY5R: receptor de NPY y péptido YY. Asociado a Gi. Se expresa en cerebro e hipotálamo.
4- NPY4R: receptor de NPY, PYY y PP (pancreatic polypeptide). Se expresa en cerebro, coronarias e íleon pero poco en páncreas.

Leptina

Es producida fundamentalmente por tejido adiposo y musculo esquelético. Situaciones como el ayuno disminuyen su secreción mientras que la insulina la promueve. Es una hormona involucrada en el balance energético a largo plazo. Su secreción aumenta al incrementarse el número de adipocitos.
Se sintetiza a partir de un precursor de 167 aminoácidos. A continuación se indica el rango de aminoácidos del precursor y su porción: 1-21 péptido señal, 22-167 leptina.
Actúa a través de LEPR actúa por JAK2/STAT3. El receptor se genera a partir de un precursor de 1165 aminoácidos con un péptido señal de 1-21
LEPR(isoforma A) ligado a membranas y responsable de sus efectos.
LEPR(isoforma E) secretada y antagonista de la isoforma A.
En el hipotálamo reduce el apetito, induce factores anorexigénicos e inhibe factores orexigénicos.
A nivel periférico aumenta el metabolismo basal y la expresión de thermogenina o proteína desacoplante en mitocondrias de la grasa parda. Estimula la liberación de GH, con lo que aumenta la lipólisis. Inhibe liberación de NPY, la secreción de glucagón y la liberación de cortisol e insulina, con lo que disminuye la lipogénesis
Patología:

1- Deficiencia de Leptina: hiperfagia severa y obesidad intratable. Hay descriptas dos variantes que se producen por cambio del aminoácido 100 (el D es reemplazado por Y) y 105 (el R es reemplazado por W)
2- Deficiencias del Receptor de Leptina: leptina normal, pero con hiperfagia severa y obesidad intratable.

Polipéptido YY

Es originado en el intestino, siendo el principal sitio de expresión la mucosa colónica. Inhibe la secreción pancreática exócrina, la motilidad del yeyuno y colon y los centros del apetito. Tiene acción vasoconstrictora. Se origina de un precursor de 97 aminoácidos. A continuación se indica el rango de aminoácidos del precursor y su porción: 1-28: péptido señal, 29-64 péptido YY, 31-64 PYY(3-36), 68-97 propéptido.

*Motilina **(MLN)***

Modula la actividad gastrointestinal causando contracciones rítmicas del músculo liso gástrico, duodenal y colónico. Aumenta la secreción de pepsinógeno y la secreción de protones en estómago. Se expresa en yeyuno, duodeno y en otros tejidos no relacionados al TGI: eritroblastos, leucocitos y músculo liso.
Se genera a partir de un precursor de 115 aminoácidos. A continuación se indica el rango de aminoácidos del precursor y su porción: 1-25 péptido señal, 26-115 promotilina, 26-47 motilina, 50-115 motilin associated peptide
MLNR es el receptor de motilina asociado a proteínas G que sE expresa en tiroides, medula ósea y estómago.

Grelina

También conocida como "apetite regulating hormone" u hormona orexigénica del estómago. Se libera durante el ayuno y sus niveles en sangre decrecen en proporción a las Kcal ingeridas. Tiene efecto estimulador del apetito, adipocidad y secreción gástrica. Es inhibidor de la secreción de insulina. Es ligando de growth hormone secretagogue receptor type 1 (GHSR), aumentando la liberación de GH por la hipófisis y como consecuencia estimula la lipólisis.
Se origina a partir de un precursor de 117 aminoácidos. A continuación se indica el rango de aminoácidos del precursor y su porción: 1-23 péptido señal, 24-51 grelin-28,
24-50 Grelin-27, 52-75 propéptido, 76-98 obestatina, 99-117 propéptido. Una serina está octanoilada o decanoilada y es esencial para su función. Una pequeña fracción tiene un ácido monoinsaturado. Se escribe Grelin-27-C10:1
La produce fundamentalmente el estómago pero otros tejidos la compensan ante gastrectomía. Se expresa más en fundus y cardias que en la región antropilórica.
Tiene uso potencial como hormona orexigénica para tratar casos de anorexia
Se une a GHSR (growth hormone secretagoge receptor), leptina, insulina, NPY, glucagón, GPR39 (G protein receptor 39), GHRH, POMC.
Activa a NPY y PTPRN2 (protein tirosin fosfatasa receptor type N polypeptide 2) involucrado en desarrollo del páncreas endócrino y el sistema nervioso.

Obestatina

Es una hormona que reduce el apetito, la ingesta de alimentos y el vaciado gástrico. Se origina del mismo precursor que la grelina. La amidación en AA98 es esencial para su actividad. Se une a receptores GPR39 (G protein receptor 39). Incrementa la secreción pancreática, inhibe la sensación de sed y la ansiedad.

Gastrina

Estimula la secreción de ácido clorhídrico por el estómago y la secreción de enzimas pancreáticas. Estas últimas las estimula a través de receptores asociados a Gq. Se expresa fundamentalmente en la región antropilórica. Estimula la motilidad del músculo liso, el flujo sanguíneo y la secreción de agua en estómago e intestino. Inhibe el vaciado gástrico

La secreción es activada por VIP y TRH e inhibida por SST. Activa a glucagón e insulina.

Se une al receptor de CCKAR que media desarrollo y producción de enzimas pancreáticas. Tiene 1000 veces más de afinidad por CKK que por gastrina. El CCKBR también tiene afinidad por gastrina y CKK que media acciones sobre el sistema nervioso como ansiedad, analgesia y estímulo sexual. Se genera a partir de un precursor de 101 aminoácidos. A continuación se indica el rango de aminoácidos del precursor y su porción: 1-21 péptido señal, , 22-92 gastrina-71, 41-92: gastrina 52, 59-92: big gastrina, 76-92 gastrina, 79-92 gastrina 14, 87-92 gastrina-6. Las más activas son gastrina-34 y gastrina-17, producidas por cortes en las células G de la región del antro.

La actividad se debe a los últimos 5 aminoácidos: G-W-M-D-F. La pentagastrina es un pentapéptido con actividad de gastrina que tiene la estructura: t-butil- oxi-carbonil-betaalanin-triptofanil-metionil-aspartil-fenilalaninamida. Se administra por vía inyectable y aumenta la producción de ácido y de factor intrínseco, pepsina y enzimas pancreáticas.

Secretina

Estimula la secreción pancreática y biliar rica en bicarbonato e inhibe la secreción de HCl por el estómago. Se expresa en epitelio del íleon y en otros tejidos no relacionados. Se une al SCTR (receptor de secretina), que media la activación de adenilil ciclasa y también al VIPR (receptor del péptido intestinal vasoactivo).

Su precursor tiene 121 aminoácidos. A continuación se indica el rango de aminoácidos del precursor y su porción: 1-18 péptido señal, 19-26 propéptido, 28-54 secretina (valinamida en 54), 58-121 propéptido.

VIP

También conocido como péptido intestinal vasoactivo. Produce relajación muscular y vasodilatación a nivel gastrointestinal, descenso de la presión sanguínea, relajación de la musculatura lisa de tráquea, estómago y vesícula biliar. Se expresa en diversas áreas del cerebro, en conducto de Wirsung, colon, recto y apéndice. Se produce a partir de un precursor de 170 aminoácidos. A continuación se indica el rango de aminoácidos del precursor y su porción: 1-20: péptido señal, 21-79 propéptido. 81-122 intestinal peptide PHB-42, 81-107 intestinal peptide PHM-27, 125-152 VIP (aminoácido 152 asparraginamida), 56-170 propéptido.

Se une al receptor VIPR1 y VIPR2, que activan adenilil ciclasa.

Glucagón

Es una hormona contrarregulatoria de la insulina. Estimula glucogenólisis, gluconeogénesis y lipólisis. Su secreción es estimulada por hipoglucemia e inhibida por hiperglucemia, insulina, somatostatina y GLP-1.

El mismo precursor de 178 aminoácidos (proglucagon) da origen a glucagon, GLP-1, GLP-2, oxintomodulina y glicentina. A continuación se indica el rango de aminoácidos del precursor y su porción: 1-20: péptido señal, 21-89 glicentina, 21-50 glicentin related polypeptide, 53-89 oxintomodulina, 53-81 glucagón, 92-128 GLP-1, 98-128 GLP-1(7-37), 98-127 GLP-1(7-36),

146-178 GLP-2.
La generación de cada polipéptido es dependiente del tejido de origen. En células alfa de los islotes de Langerhans el principal péptido es glucagón producido por la enzimas PCSK2/PC2. Mientras que en las células L del intestino, actua principalmente PCSK1/PC1 que libera GLP-1, GLP-2, oxintomodulina y glicentina. GLP-1 puede ser truncada en amino terminal dando GLP-1(7-37) y GLP-1 (7-36). La amidación C terminal no es imprescindible en estos péptidos para su acción en tejidos blancos.

GLP-1

Conocido como incretina, se secreta en respuesta a la llegada de nutrientes al intestino y es producido por células enteroendócrinas del tipo L de la mucosa intestinal. Se produce a partir del proglucagón, el mismo precursor que el glucagón pero por la acción de otras proteasas intracelulares distintas a las existentes en células alfa de los islotes de Langerhans.
El mismo precursor de 178 aminoácidos (proglucagon) da origen a glucagón, GLP-1, GLP-2, oxintomodulina y glicentina. A continuación se indica el rango de aminoácidos del precursor y su porción: 1-20: péptido señal, 21-89 glicentina, 21-50 glicentin related polypeptide, 53-89 oxintomodulina, 53-81 glucagón, 92-128 GLP-1
98-128 GLP-1(7-37), 98-127 GLP-1(7-36), 146-178 GLP-2.
El GLP-1 estimula la secreción de insulina dependiente de glucosa, la distribución periférica de glucosa independiente de insulina, la proliferación de islotes pancreáticos, la motilidad gástrica. Por otro lado, inhibe la apoptosis de células beta, la liberación de glucagón y el vaciado gástrico

GLP-2

Se secreta en respuesta a la llegada de nutrientes al intestino por las células L del sistema enteroendócrino de la mucosa intestinal. Se produce a partir del proglucagón, el mismo precursor que el glucagón pero por la acción de otras proteasas intracelulares distintas a las existentes en células alfa de los islotes de Langerhans.
El mismo precursor de 178 aminoácidos (proglucagon) da origen a glucagón, GLP-1, GLP-2, oxintomodulina y glicentina. A continuación se indica el rango de aminoácidos del precursor y su porción: 1-20: péptido señal, 21-89 glicentina, 21-50 glicentin related polipetide, 53-89 oxintomodulina, 53-81 glucagón, 92-128 GLP-1, 98-128 GLP-1(7-37), 98-127
GLP-1(7-36), 146-178 GLP-2.
Estimula el crecimiento intestinal y la altura de la vellosidades en el intestino delgado y aumenta la proliferación de células en la cripta, disminuyendo además apoptosis de enterocitos. El target es el TGI desde estómago a colon. Estimula el transporte de glucosa en intestino.

Oxintomodulina

Se secreta en respuesta a la llegada de nutrientes al intestino, es producido por células enteroendócrinas de la mucosa intestinal. Se produce a partir del proglucagon, el mismo precursor que el glucagón pero por la acción de otras proteasas intracelulares distintas a las existentes en células alfa de los islotes de Langerhans.
El mismo precursor de 178 aminoácidos (proglucagon) da origen a glucagón, GLP-1, GLP-2, oxintomodulina y glicentina: 1-20: péptido señal, 21-89 glicentina, 21-50 glicentin related polipetide, 53-89 oxintomodulina, 53-81 glucagón, 92-128 GLP-1, 98-128 GLP-1(7-37), 98-127 GLP-1(7-36), 146-178 GLP-2.
Reduce la ingesta de alimentos, inhibe el vaciado gástrico y aumenta la distención gástrica que

contribuye a sensación de saciedad.

Glicentina

Se secreta en respuesta a la llegada de nutrientes al intestino, es producido por células enteroendócrinas de la mucosa intestinal. Se produce a partir del proglucagón, el mismo precursor que el glucagón pero por la acción de otras proteasas intracelulares distintas a las existentes en células alfa de los islotes de Langerhan.

El mismo precursor de 178 aminoácidos (proglucagon) da origen a glucagón, GLP-1, GLP-2, oxintomodulina y glicentina: 1-20: péptido señal, 21-89 glicentina, 21-50 glicentin related polipetide, 53-89 oxintomodulina, 53-81 glucagón, 92-128 GLP-1, 98-128 GLP-1(7-37), 98-127 GLP-1(7-36), 146-178 GLP-2.

Regularía la secreción ácida del estómago, la actividad gastro pilórica y además participaría en el crecimiento de la mucosa intestinal en los primeros períodos de vida.

Colecistoquinina

Estimula la secreción de enzimas digestivas pancreáticas y la contracción de la vesícula biliar. Se expresa en áreas del cerebro y en yeyuno. Actúa por receptores CCKA (estimulo de secreción de amilasa pancreática) y CCKB (estímulo de secreción ácida del estómago). Tiene acciones aun poco claras en SNC a través de CCKB.

Se origina a partir de un precursor de 115 aminoácidos. A continuación se indica el rango de aminoácidos del precursor y su porción: 1-20: péptido señal, 21-115 colecistoquina, 46-103 CCK58, 46-98 CCK58 desnonopeptide, 65-103 CCK 39, 71-103 CCK33, 79-103 CCK25, 86-103 CCK18, 92-103 CCK12, CCK8, CCK7, CCK5. Todos los péptidos al parecer tienen actividad.

Amilina

Conocida también como "islet amyloid peptide". Se expresa en islotes pancreáticos. Puede formar homodímeros. Inhibe selectivamente la utilización de glucosa estimulada por insulina en el músculo pero no en el tejido adiposo. Se genera a partir de un precursor de 89 aminoácidos. A continuación se indica el rango de aminoácidos del precursor y su porción: 1-22 péptido señal, 34-70 amilina. El cambio del aminoácido F de la posición 58 por A, D o S, produce agregados fibrilares.

Estos agregados son degradados por IDE (insulin degradating enzyme). Interactúa con IDE y con insulina y esta interacción impide la formación de homodímero de amilina.

Resistina

Suprime la acción estimulatoria de insulina en el ingreso de glucosa al adipocito, disminuyendo la sensibilidad a la insulina. Se expresa solo en tejido adiposo. Se encuentra como homodímero, donde los monómeros están unidos por puentes disulfuro.

Se origina a partir de un precursor de 108 aminoácidos. A continuación se indica el rango de aminoácidos del precursor y su porción: 1-18 péptido señal, 19-108 resistina.

Adiponectina

Solo producida por adipocitos. Aumenta la utilización de glucosa y lípidos en músculo, el metabolismo lipídico y la acción de insulina, la actividad de AMPK en hígado y por esta vía, inhibe rutas que consumen y activa rutas que generan energía.

Antagoniza al TNFalfa, disminuyendo su producción en hígado y macrófagos. Tiene defectos de expresión en la deficiencia de adiponectina, caracterizada por baja concentración de esta hormona. El cambio del aminoácido R (posición 112) por C, impide formación del trímero y la

liberación de célula productora. La susceptibilidad a la Diabetes Mellitus tipo II está asociada a ciertas variantes del gen de esta proteína

Se genera a partir de un precursor de 224 aminoácidos. A continuación se indica el rango de aminoácidos del precursor y su porción: 1-18 péptido señal, 19-224 adiponectina.

Sufre hidroxilaciones en prolinas y lisinas dando 4-hidroxiprolina y 5 hidroxilisina. Puede formar homotrimers, hexamers, 12-mers y 18-mers.

Tiene receptores AdipoR1 y ADipoR2 asociados a AMPc

GIP

También conocido como "gastric inhibitory polipeptide" o "glucose dependent insulinotropic polypeptide". Se expresa en duodeno e intestino delgado. Es un potente estimulador de la secreción de insulina e inhibidor de la secreción ácida gástrica y el vaciado gástrico. Aumenta la síntesis de triacilgliceroles en tejido adiposo. Se genera a partir de un precursor de 153 aminoácidos. A continuación se indica el rango de aminoácidos del precursor y su porción: 1-21 péptido señal, 52-93 (42 aminoácidos) GIP. Se expresa en yeyuno, íleon, duodeno. Actúa a través del GIPR que se expresa en piel, tejido adiposo, páncreas.

Neurotensina/neuromedina N (NTS)

Se expresa en intestino delgado, pulmón y ovario. Regula el metabolismo de lípidos y aumenta la contracción del músculo liso. Interacciona con receptores NTSR1 asociados a Gq-IP3 en músculo esquelético. También existe un receptor NTSR2 en próstata.

Se origina de un precursor de 169 aminoácidos. A continuación se indica el rango de aminoácidos del precursor y su porción: 1-23 péptido señal, 24-148 large neuromedin, 144-148 neuromedin N, 151-163 Neurotensin.

Polipéptido pancreático = PPY

Se produce en islotes de Langerhans y ciertas partes del tracto digestivo. Se genera a partir de un precursor de 95 aminoácidos. A continuación se indica el rango de aminoácidos del precursor y su porción: 1-26 péptido señal, 30 -65 PPY, 69-88 eicosapéptido de función desconocida

En la obesidad está reducida su expresión. Se secreta en forma bifásica y decrece luego de las comidas. Está siendo utilizado para tratamiento de la obesidad.

22.14. Melatonina

La melatonina es una hormona producida por la glándula pineal y su principal función es el control de los ritmos circadianos como el sueño, la liberación de cortisol, la regulación de la temperatura corporal, etc. Como toda hormona en mayor o menor medida tiene efecto sobre prácticamente todas las variables biológicas. La liberación de melatonina es estimulada por la oscuridad e inhibida por la luz intensa.



No se conoce una proteína transportadora específica en sangre y su acción sobre los tejidos blanco los realiza a través de receptores de 7 dominios transmembrana asociados a proteínas Gi y Gq.

22.14.1 Síntesis

Se realiza a partir de triptofano y dicho proceso y su degradación puede observarse en la Figura 22.109

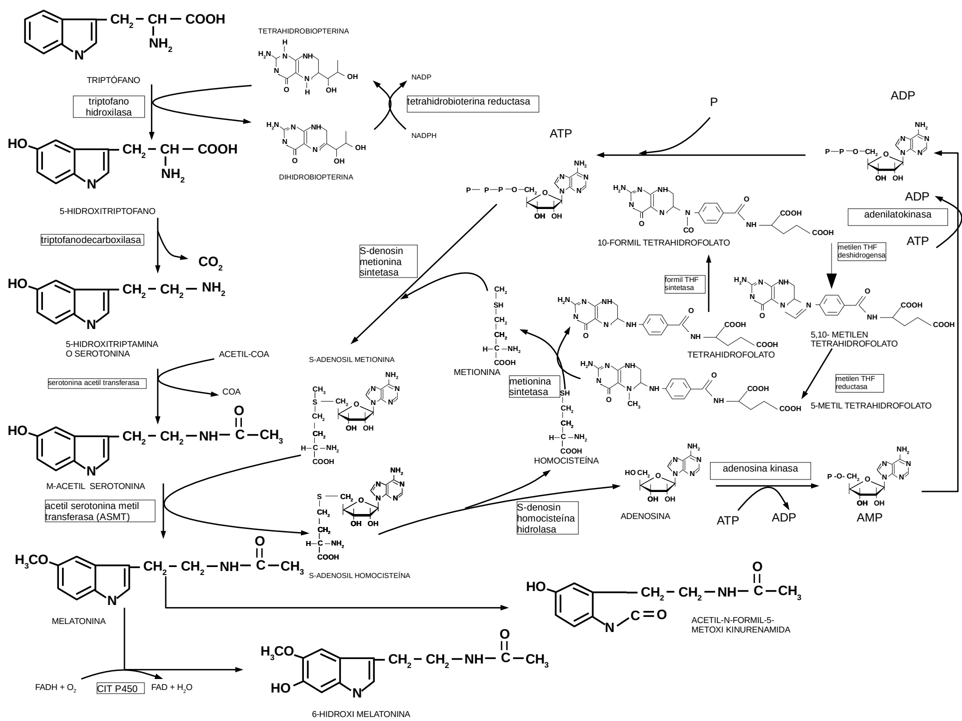


Figura 22.109. Síntesis y degradación de la melatonina.

El triptofano es hidroxilado en posición 5, generando el 5-hidroxitriptofano, en una reacción dependiente de tetrahidrobiotperina catalizada por la enzima triptofano hidroxilasa. La tetrahidrobiopterina se transforma en dihidrobiopterina la que es reducida nuevamente a tetrahidrobiopterina por acción de la enzima dihidrobiopterina reductasa. El 5-hidroxitriptofano es descarboxilado por la 5-hidroxitriptofano descarboxilasa, dependiente de piridoxal fosfato para dar como producto la 5-hidroxitriptamina o serotonina. La serotonina luego es acetilada y se transforma en N-acetil serotonina, utilizando acetil-CoA como dador de acetato. Finalmente la N-acetil serotonina es metilada para dar melatonina en una reacción catalizada por la enzima acetil serotonina metil transferasa (ASMT). El timerosal, un compuesto antiséptico y antifúngico utilizado como conservante en diversos productos entre ellos las vacunas, es un inhibidor de la ASMT,Figura 22.110. Es controversial su uso ya que se le asignan propiedades que podrían causar autismo. La formación de melatonina requiere de un proceso de metilación llevado a cabo con el aporte de metilos por las S-adenosil metionina que al ceder el metilo da como producto la S-adenosil homocisteína. Esta última debe ser regenerada en la que actúa complejo conjunto de reacciones ya descriptas para las catecolaminas. Brevemente, la S-adenosil metionina es hidrolizada para dar adenosina y homocisteína por la enzima S-adenosil homocisteína hidrolasa. La adenosina es transformada en AMP, ADP y ATP con la intervención sucesiva de las enzimas adenosina quinasa, adenilato quinasa y ATP sintetasa, respectivamente. Por otro lado la homocisteína es transformada en metionina recibiendo un metilo de 5-metil

tetrahidrofolato en una reacción catalizada por la enzima metionina sintetasa. El 5-metil tetrahidrofolato se transforma en tetrahidrolato el que por una sucesión de reacciones regenera le 5-metil tetrahidrolato. Finalmente la metionina y el ATP reaccionan formando S-adenosil metionina catalizada por la S-adenosil metionina sintetasa.

Figura 22.110. Efecto del timerosal sobre la enzima acetil-serotina metil transferasa (ASMT).

22.14.2 Mecanismo de acción

La melatonina actúa en los tejido blanco a través de receptores asociados a proteínas G triméricas del tipo Gi y Gq, Figura 22.111. Se conocen dos tipos de receptores de melatonina:

Receptores tipo 1 A: se halla asociados a Gi. Por medio de estos receptores regula el ciclo reproductor y los ritmos circadianos

Receptores tipo 1 B. se encuentra asociados a Gi. También participan en la regulación del ciclo reproductor y los ritmos circadiano, expresándose en hipófisis y en el hipocampo.

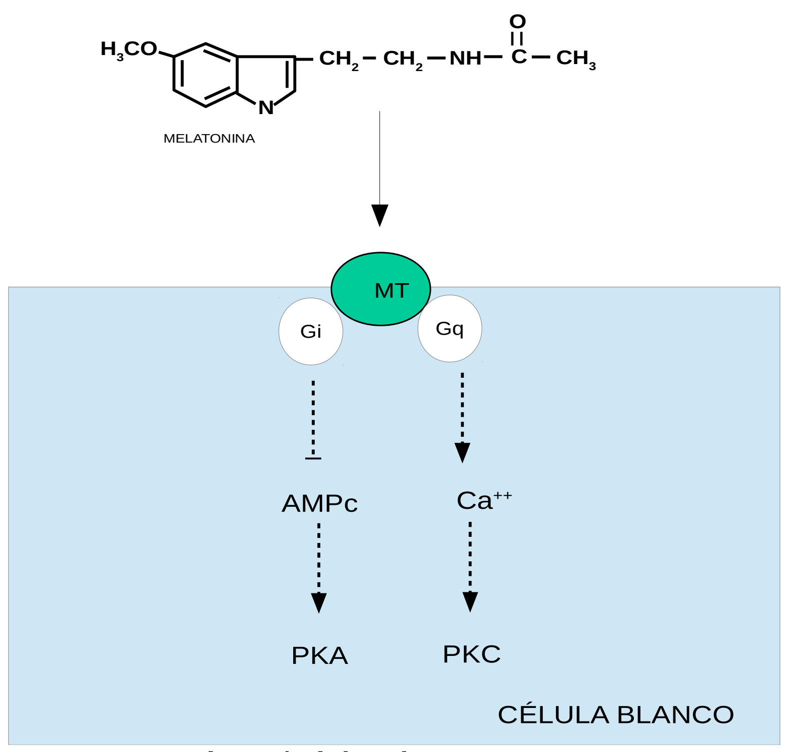


Figura 22.111. Mecanismo de acción de la melatonina.

22.14.3 Usos

La melatonina es utilizada por vía oral para tratar desórdenes del sueño y de los ritmos circadianos como el jet-lag, insomnio y privaciones de algunas sustancias como la nicotina.

23. INTEGRACIÓN DE LOS SISTEMAS Y EL METABOLISMO



Veremos a continuación algunos cambios hormonales y metabólicos que nos acompañarán y en gran medida harán posible un viaje desafiante física y psicológicamente.
Pensemos en un ascenso a un cerro como el Aconcagua. Este cerro tiene casi 7000 m sobre el nivel del mar, temperaturas que pueden llegar a la -35ºC, vientos de 200 km/h, escasés de agua y alimentos. Aun con todas estas privaciones son muchos los que lo intentan, pocos los que lo logran y no pocos los que mueren intentándolo. ¿Las hormonas nos ayudan o impiden intentar estos desafíos?

23.1.1 Adaptación a la falta de oxígeno.

La tabla siguiente muestra la presión atmosférica y la presión parcial de oxígeno en el aire en función de la altitud. En color gris a 0 m s.n.m vemos los valores en ciudades como Rosario que se halla aproximadamente a 30 m.s.n.m, mientras que en rojo vemos los valores que enfrentaremos en la cumbre del Aconcagua.

Altitud (m)	**presión atmosférica (mm Hg)**	**pO_2 (mm Hg)**
0	760	160
500	716	150
1000	674	142
1500	634	133
2000	596	125
2500	560	118
3000	525	110
3500	493	104
4000	462	97
4500	433	91
5000	405	85
5500	379	79
6000	354	74
6500	330	69
7000	308	64

Debemos recordar que en los tejidos tenemos 40 mm de Hg de oxígeno y la sangre tiene que tener más que eso para que el oxígeno pase de la sangre a los tejidos. A su vez en el aire alveolar tenemos que tener también más que 40 mm de Hg para que exista un flujo de oxígeno desde el aire hasta los tejidos
A 7000 m enfrentaremos una presión parcial de oxígeno en el aire de 64 mm de Hg, que determinará por el aire residual de los pulmones que el aire alveolar sea algo menor que eso, supongamos 50 mm de Hg, por lo tanto poca diferencia queda con los tejidos para que haya un gradiente de presión adecuado para llevar oxígeno hasta las mitocondrias. La disminución de la presión parcial de oxígeno desencadenará una serie de sucesos, Figura 23.1.

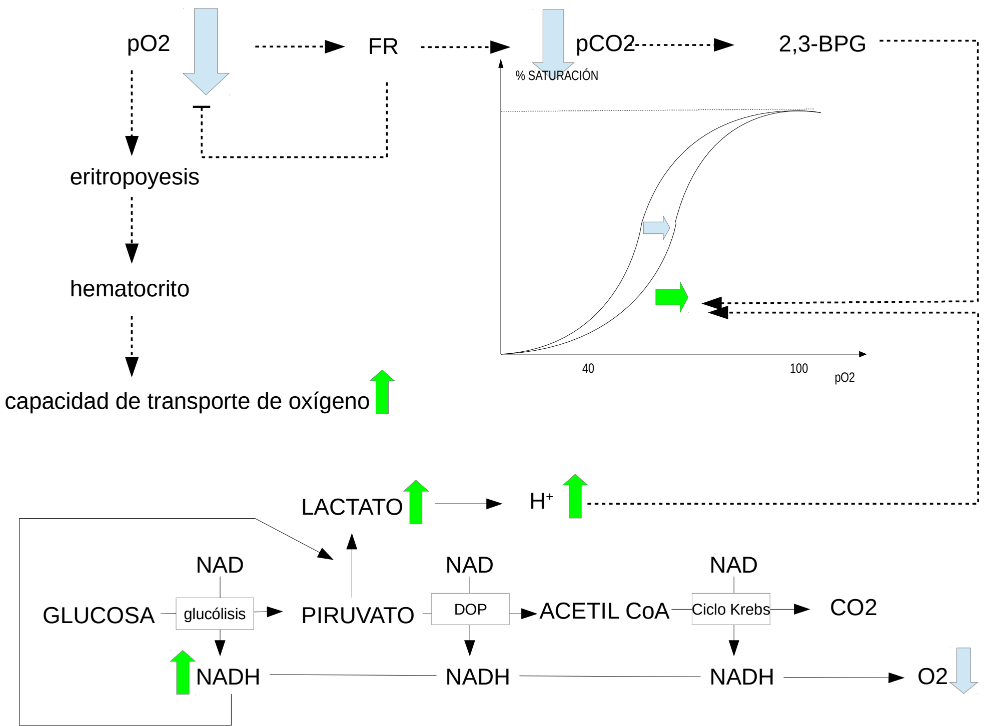


Figura 23.1. Adaptación a la menor presión parcial de oxígeno. Las flechas celestes indican el desencadenante y las verdes las consecuencias.

1- Aumento de la frecuencia respiratoria: con esto lograremos mayor intercambio gaseoso y por ende mayor ingreso de oxígeno. Simultáneamente con esto exhalaremos más dióxido de carbono que conducirá a una pérdida de bicarbonato y protones, generando alcalosis respiratoria. Este estado estimulará a nivel del glóbulo rojo una activación del ciclo de Rapoport con estimulación de la enzima fosfoglicerato mutasa que transformará parte del 1,3-bisfosfoglicerato de la vía glucolítica en 2,3-bisfosfoglicerato, el que se une a la hemoglobina y disminuye la afinidad de la misma por el oxígeno, favoreciendo así la liberación de oxígeno a los tejidos. En estas condiciones la curva de disociación de la hemoglobina se desplaza hacia la derecha, descargando más oxígeno a nivel tisular.

2- La falta de oxígeno a nivel del tejido muscular, por un lado por la menor disponibilidad de oxígeno y por otro por la mayor demanda energética forzará en parte el pasaje de piruvato a lactato como producto de la menor disponibilidad de NAD. La mayor producción de lactato, siendo un ácido más fuerte que el carbónico, determinará mayor disponibilidad de protones que en cierta medida disminuye aun más la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno.

23.1.2 Adaptación a la menor temperatura

Obviamente un recurso a tal fin será una mayor y mejor vestimenta con características aislantes que disminuyan la cantidad de calor perdido, pero nuestro organismo contribuirá. Por un lado

la hipotermia aumentará la liberación de adrenalina que producirá a través de receptores alfa-2-adrenérgicos vasoconstricción la que se verá fundamentalmente beneficiosa a nivel de la piel, disminuyendo el flujo sanguíneo por ese sector, con menor disipación de calor. Una contra será el enfriamiento de extremidades pudiendo llevar a problemas circulatorios, acompañados de congelamiento de los sectores. Por otro lado la adrenalina aumentará la lipólisis y el desacople de la fosforilación oxidativa a nivel del adipocito aumentando la liberación de calor. Se suma a este efecto la liberación de TRH de hipotálamo con una mayor producción de hormonas tiroideas que aumentan los procesos oxidativos y por ende la liberación de energía, Figura 23.2.

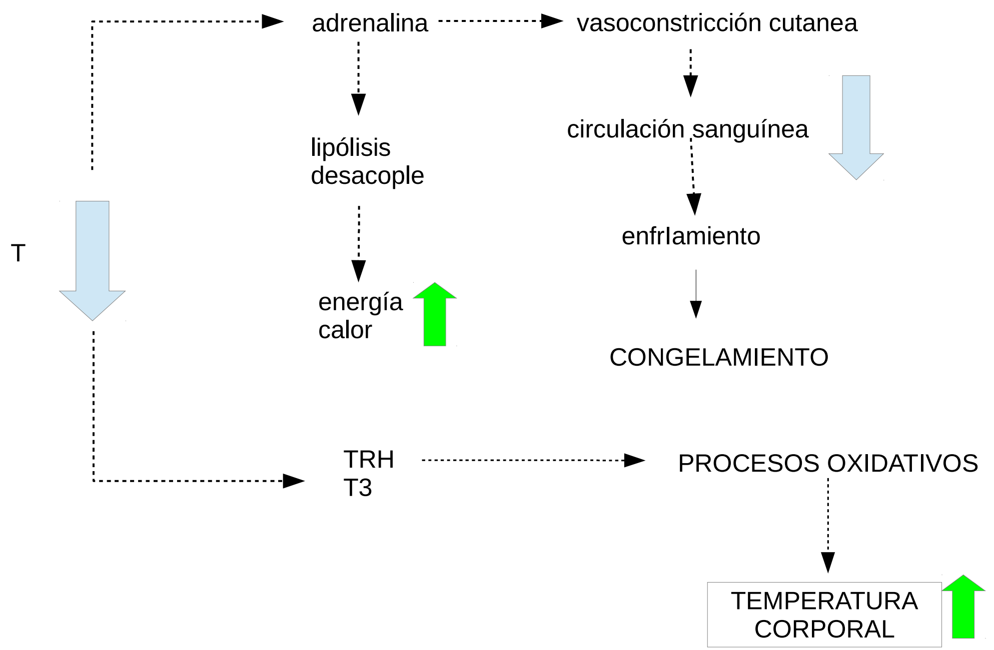


Figura 23.2. Adaptación a la disminución de temperatura. Las flechas celestes indican las causas y las flechas verdes las consecuencias de la adaptación.

23.1.3 Adaptación a la deshidratación

La mayor altura y menor temperatura se acompañan de menor presión de vapor de agua, que se acompañará de una mayor evaporación del agua del proceso de transpiración y evaporación a nivel respiratorio. Por otro lado la menor temperatura inhibirá la hormona antidiurética, que determinará a nivel de los túbulos colectores renales menor reabsorción de agua y por ende aumento de la diuresis, pérdida de agua y aumento de la osmolaridad que desatará sed, Figura 23.3.

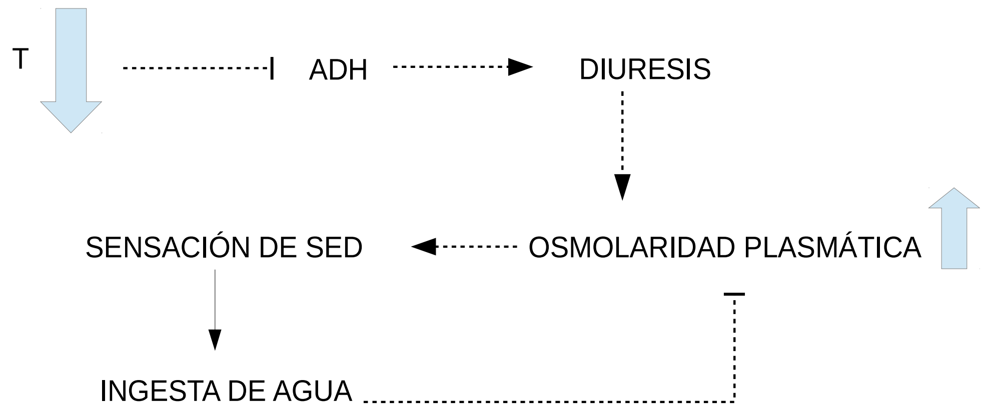


Figura 23.3. Adaptación a la deshidratación.

En la montaña el agua disponible es agua de deshielo, que no contiene ningún tipo de minerales, lo que puede conducir a pérdida excesiva de iones, entre ellos el sodio. Es habitual que esto sea compensando con el sodio presente en los alimentos que ex profeso los escaladores agregan para evitar la disminución de minerales. De ocurrir esto, enfrentaríamos una disminución de la concentración de sodio que desataría la liberación de aldosterona y una mayor reabsorción de sodio a nivel renal.

23.1.4 Adaptación ósea al esfuerzo

La mayor carga portada sobre los hombros en la mochila que puede ascender a 20 Kg sumado la mayor fuerza que reciben los huesos por acción del trabajo muscular, será sensado por los osteocitos, Figura 23.4.

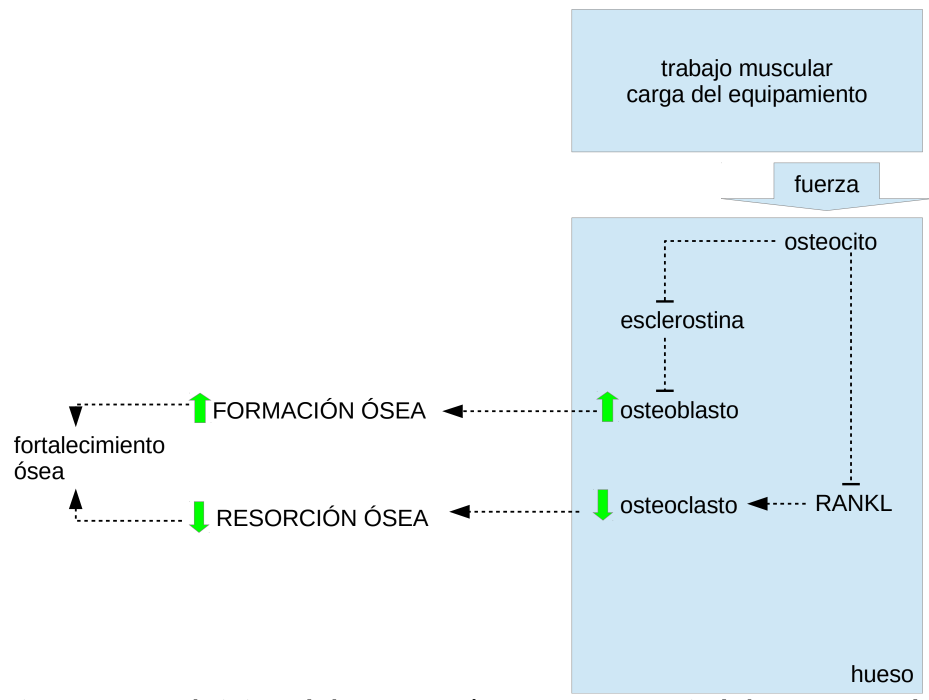


Figura 23.4. Fortalecimiento de la estructura ósea como consecuencia de la mayor carga de fuerzas sobre el tejido óseo.

Los osteocitos disminuirán la producción de esclerostina que frena la actividad de osteoblastos en sectores sometidos a mayor fuerza y de esta manera aumenta la formación ósea fortificando la estructura en sectores especiales. Por otra parte disminuirá la producción de RANKL por osteocitos y esto producirá menor diferenciación y acción de osteoclastos, con descenso de la resorción. El aumento de la formación y la disminución de la resorción aumentarán la resistencia ósea.

Podría sumarse a estos procesos una mayor disponibilidad de vitamina D. En la altura, la capa atmosférica es más fina, los rayos UV llegan en mayor proporción y podría haber una mayor producción de vitamina D que podría contribuir a una mayor formación de calcitriol y absorción de calcio, si este está disponible con los alimentos. Sin embargo el efecto de los rayos UV podría no tener el efecto razonado anteriormente ya que la menor temperatura exige mayor cobertura de la piel con vestimentas, además el conocido efecto nocivo de las radiaciones UV a gran altura acostumbra a las personas que se dedican a estas actividades al uso de cremas protectoras solares de alto factor de protección.

23.1.5 Digestión, absorción y acumulación de reservas

La Figura 23.5 muestra la interrelación entre aparato digestivo (estómago, duodeno, páncreas, hígado), tejido adiposo, sistema nervioso y páncreas endocrino.

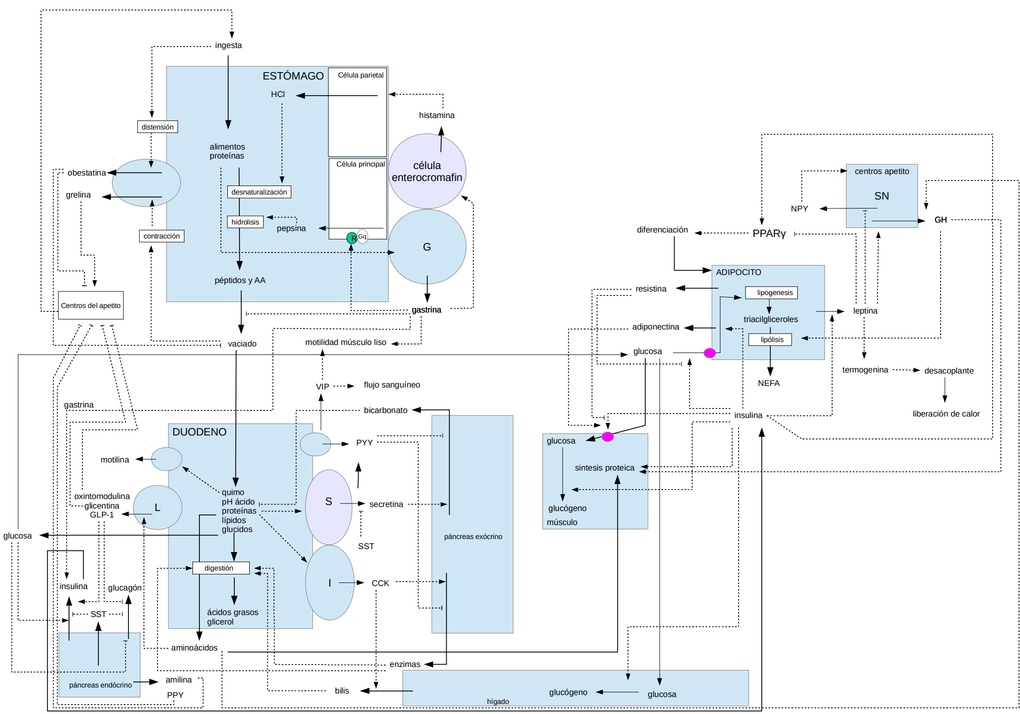


Figura 23.5. Integración de los procesos digestivos, absortivos y de distribución y almacenamiento de energía.

La ingesta de alimentos será estimulada por los centros de apetito estimulados por la grelina que se libera en estómago cuando éste está vacío. Al incorporar alimentos, las proteínas en la luz de estómago estimularán a las células G que liberen gastrina, la que tiene varios efectos. Por un lado disminuye el vaciado gástrico permitiendo así la digestión y por otro estimula las células principales para que produzcan pepsinógeno que al activarse a pepsina comenzará la digestión proteica. Simultáneamente estimula la liberación de histamina, la que al actuar sobre las células parietales aumenta la secreción de ácido clorhídrico que favorece la desnaturalización proteica y por ende la acción de la pepsina. Al llenarse con los alimentos la luz gástrica se secretará obestatina que inhibirá los centros del apetito.

Avanzada la hidrólisis de proteínas en estómago, comenzará el vaciado gástrico que al pasar el quimo ácido al intestino estimula la secreción se secretina y colecistoquinina por las células S e I respectivamente. La secretina estimula en páncreas la secreción de bicarbonato y la colecitokinina la secreción pancreática rica en enzimas como: lipasa, amilasa y pepsina entre otras proteasas. Simultáneamente, la colecistoquinina en hígado estimulará la secreción de bilis, que contiene ácidos biliares, compuestos útiles para la emulsión de las grasas y permitir así la degradación de triacilgliceroles. Al mismo tiempo las células L del intestino producirán a partir del proglugacón proteínas como la glicentina y oxintomodulina con acción inhibitoria de los centros del apetito y GLP-1 que tiene efecto estimulador de la secreción de insulina e inhibidor del glucagón, efecto que se suma al de la hiperglucemia producida por la absorción de glucosa originada en la luz del intestino por la degradación de carbohidratos. La insulina

tendrá efectos diversas partes del sistema. En primer lugar aumentará la expresión de los transportadores GLUT4 en músculo y tejido adiposo, aumentando así el ingreso de glucosa. Por otra parte vía PKB aumentará la actividad de fosfofructoquinasa, glucógeno sintetasa y varias enzimas del metabolismo de los lípidos. De esta manera aumenta la velocidad de la glucólisis, la glucogenogénesis y la síntesis de ácidos grasos y triacilgliceroles. En hígado si bien no tiene efecto regulador de los transportadores ya que el hígado tiene un transportador de bajo K_M que favorece el ingreso de glucosa, estimulará la síntesis de glucógeno, la glucólisis y la síntesis de ácidos grasos y triacilgliceroles.

23.1.6 Adaptaciones a la producción de energía e hipoxia

La Figura 23.6 muestra adaptaciones hormonales al ayuno y el ejercicio en combinación con hipoxia.

La actividad física requiere energía a nivel muscular que es producida por la cadena respiratoria y fosforilación oxidativa, a partir de los NADH generados por oxidación del Acetil-CoA a CO2 en el ciclo de Krebs y por la oxidación de ácidos grasos. Por su parte el sistema nervioso obtiene su energía a partir de glucosa, por lo cual, si no hay ingesta de alimentos, la glucemia tenderá a descender desencadenando la producción de hormonas hiperglucemiantes como glucagón, adrenalina y cortisol. El glucagón estimulará la lipólisis a nivel del tejido adiposo, generando ácidos grasos no esterificados (NEFA) que serán utilizados como fuente energética oxidándose a CO2 en músculo esquelético e hígado. Por otra parte, la adrenalina tendrá varios efectos, entre ellos inhibir la producción de insulina, aumentar la lipólisis en adipocitos y la glucogenolisis muscular. El cortisol estimula la gluconeogénesis a partir de esqueletos carbonados de los aminoácidos, por estimular la degradación proteica. Los procesos productores de energía requieren oxígeno, el que llegará transportado por la hemoglobina, si nos hallamos a gran altura, la presión parcial de oxígeno puede ser menor que lo normal. Esto aumentará la frecuencia respiratoria, así determinando mayor ingreso del indispensable oxígeno, pero también excesiva eliminación de CO2 que al generar alcalosis producirá estímulo de la producción 2,3-bisfosfoglicerato que producirá un descenso de la afinidad entre el oxígeno y la hemoglobina, facilitando el pasaje de oxígeno a los tejidos.

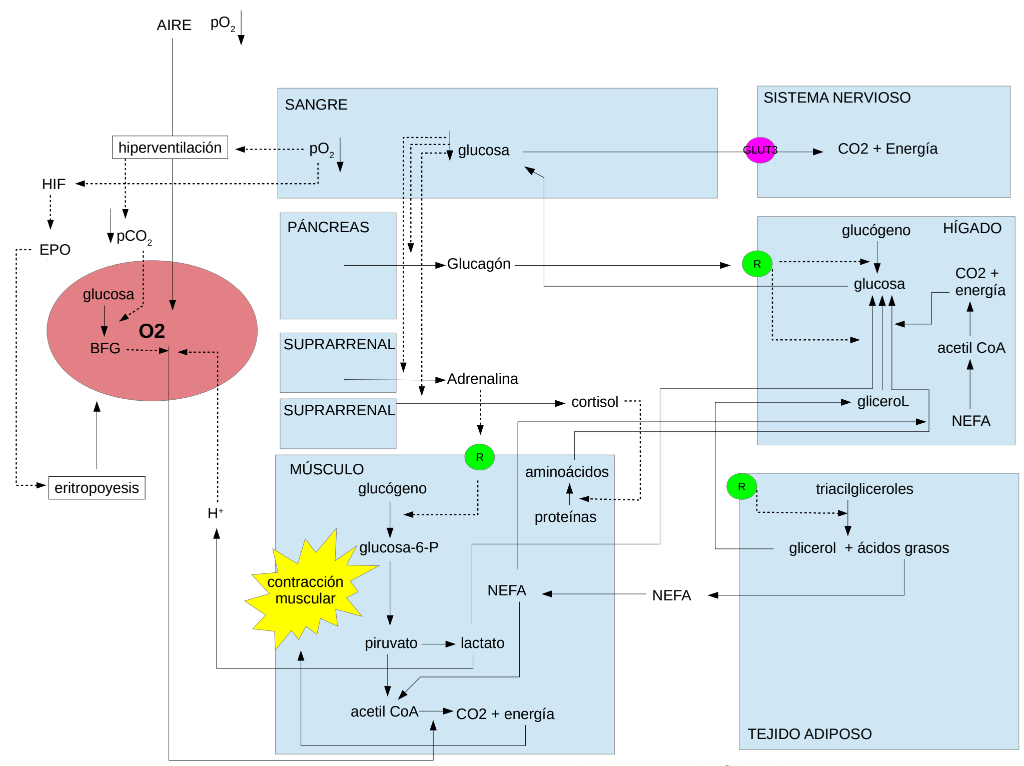


Figura 23.6. Acciones hormonales asociados al ejercicio, la hipoxia y la falta de nutrientes.

24. GRUPO HEMO y GLÓBULO ROJO

24.1. Síntesis y degradación del grupo Hemo

El grupo hemo es un grupo prostético que se halla presente en muchas proteínas como hemoglobina, mioglobina, citocromos, vitamina B12, entre otros.



En nuestro organismo el grupo hemo es sintetizado a partir de compuestos no esenciales como son la glicina y el succinil CoA.
El esquema de la Figura 24.1 muestra la síntesis del grupo hemo.

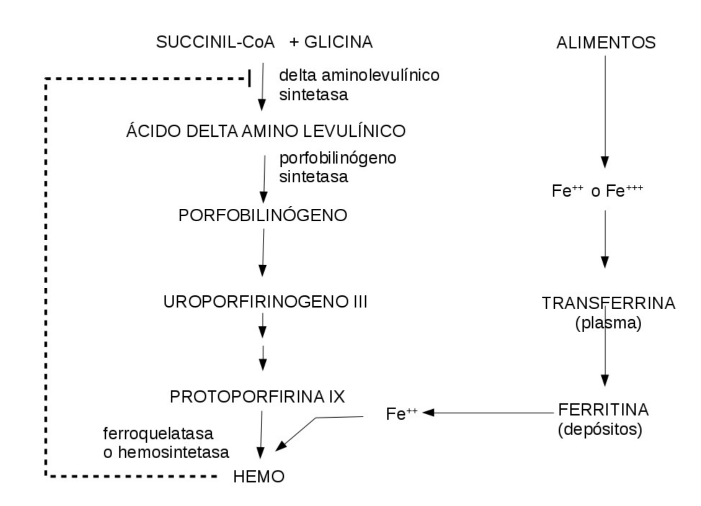


Figura 24.1. Síntesis del grupo hemo.

Como muestra la imagen una molécula de succinil CoA y una de glicina forman una de ácido delta aminolevulínico. Luego dos moléculas de ácido delta aminolevulínico forman un pirrol, llamado porfobilinógeno (PBG). La unión de cuatro PBG forman el primer tetrapirrol conocido como uroporfirinógeno III. Sucesivas oxidorreducciones y descarboxilaciones, con la adición final de Fe^{++}, generan el grupo hemo, el que se unirá a diversas proteínas para dar origen a las proteínas mencionadas al inicio del capítulo.
Sin duda la síntesis del grupo hemo es más compleja como lo muestra la Figura 24.2 en que la simplificación anterior es ampliada y mostrada con estructuras químicas. En esta figura se muestran además las enzimas y las enfermedades congénitas más comunes (en recuadro rojo) originadas por alteraciones genéticas.

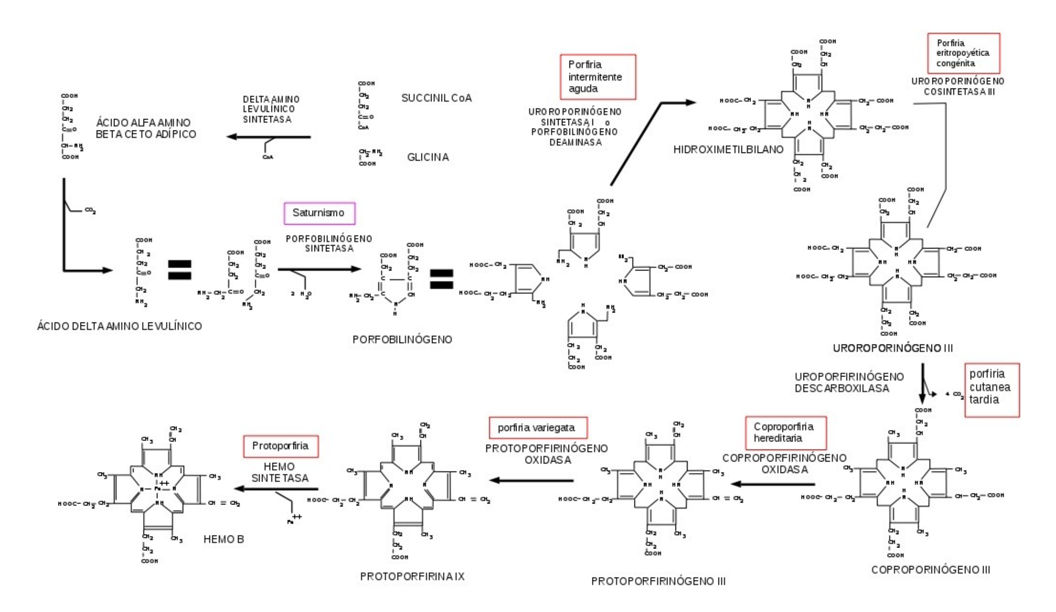


Figura 24.2. Síntesis del grupo hemo. Enfasis en estructuras, enzimas y patologías de origen enzimático.

La hemoglobina es una proteína que se halla en el interior de los glóbulos rojos, proteína de la que existen diferentes tipos según la etapa de la vida: hemoglobinas embrionarias, hemoglobina fetal y hemoglobina del adulto. Estas hemoglobinas se diferencian en las cadenas proteicas pero no en el grupo prostético.

El glóbulo rojo es una célula anucleada encargada del transporte de oxígeno y dióxido de carbono en el organismo, gracias a la presencia de hemoglobina. La hemoglobina puede cumplir otros roles como son la regulación del pH de una manera muy efectiva, favorecida por el cambio del pKa de sus grupos ácidos con la ganancia o pérdida de oxígeno. Además es capaz de responder de manera diversas a la liberación de oxígeno dependiendo de otros factores fisicoquímicos: temperatura, pH y pCO_2, 2,3-bisfosfoglicerato.

El glóbulo rojo no posee ADN por lo que no puede realizar transcripción y por lo tanto no puede formar nuevas proteínas, lo que determina que los cambios en sus estructuras no pueden ser reparados y la célula sufre un envejecimiento que es detectado por células del sistema monocítico macrofágico que lleva a su destrucción. La vida media promedio de un glóbulo rojo humano normal se ha estimado en 120 días, valor que se modifica si existen hemoglobinas anormales o cambios en alguna proteína de la estructura del glóbulo. La destrucción prematura del glóbulo rojo por causas diversas conduce a enfermedades conocidas como anemias hemolíticas.

En condiciones normales el glóbulo rojo es destruido y la hemoglobina desdoblada en globina y grupo hemo. Aquí comienza la degradación de este producto.

En la Figura 24.3 se muestra a grandes rasgos las degradación del grupo hemo hasta el diglucurónido de bilirrubina, compuesto que será excretado por bilis para su excreción

Figura 24.3. Síntesis de bilirrubina y el diglucurónido de bilirrubina.

El diglucurónido de bilirrubina es desconjugado por la enzima beta-glucuronidasa y simultáneamente reducido a D-urobilinógeno. Este último puede ser oxidado no enzimáticamente a D-urobilina o bien reducido a mesobilirubinógeno o I-urobilinógeno. El mesobilirubinógeno tiene dos caminos: se puede oxidar en presencia de oxígeno, dando agua e I-urobilina o bien reducirse a estercobilinógeno (o L-urobilinógeno), el que en presencia de oxígeno genera agua y L-estercobilina sin ser catalizado por una enzima.

El glóbulo rojo es una célula especializada en el transporte de oxígeno. Carece de mecanismos de síntesis proteica y división celular debido a la carencia de núcleo. Además es limitado en la producción de energía debido a que no posee mitocondrias. Su principal componente es la hemoglobina, proteína especializada en el transporte de oxígeno y su síntesis ocurre en las células precursoras, perteneciente a la progenie eritroblástica.

24.1.1 Globinas

video: https://youtu.be/Xt53CxwkX0o

La hemoglobina está compuesta por una proteína que se conoce como globina y un grupo prostético que es el grupo hemo. Es una proteína con estructura cuaternaria, compuesta por cuatro cadenas de globina, que se hallan de a pares y los tipos de globina determinan el tipo de hemoglobina, que existen en diferentes etapas de la vida embrionaria, fetal y del adulto. Los tipos de cadena y la pertenencia a diferentes hemoglobinas se muestran en la tabla siguiente

tipo de cadena		hemoglobina	edad de aparición
hemoglobina subunidad alfa	A	HbA1(A2B2) HbA2(A2D2) Hb Gower-2 (A2E2) HbF (A2G2)	adulto adulto embrionaria fetal
hemoglobina subunidad beta	B	HbA1(A2B2), Portland-2 (Z2B2)	adulto embrionaria
hemoglobina subunidad delta	D	HbA2 (A2D2)	adulto
hemogloina subunidad gama	G	HbF (A2G2) Hb de Bart G4	fetal sin capacidad de transporte O2
hemoglobina subunidad epsilon	E	Gower-1 (E2Z2) Gower-2 (A2E2)	embrionaria embrionaria
hemoglobina subunidad Z	Z	Portland-2 (Z2B2) Gower-1 (E2Z2)	embrionaria embrionaria

Hemoglobina subunidad alfa

Es una de las cadenas que forman la hemoglobina y su deficiencia da origen entre otras a la alfa talasemia una enfermedad originada por un desbalance en la producción de cadena alfa. Es codificada por dos genes HBA1 y HBA2, la deficiencia en ambos alelos genera un tipo letal de talasemia en la edad fetal debido a que la hemoglobina fetal formada por dos subunidades alfa y dos gama, se constituye solo por cuatro cadenas gama sin capacidad de transporte de oxígeno. Se expresa en células de la médula ósea y en placenta

Hemoglobina subunidad beta

Se sintetiza a partir de un precursor que además puede dar origen a otros péptidos como LVV-hemorfina, un potenciador de la acción de la bradiquinina y la espinorfina, un inhibidor de la enzima degradante de encefalina y antagonista de receptores involucrados en el origen del dolor. Su extremo N terminal puede unirse a glucosa de manera no enzimática a lo largo de la vida del glóbulo rojo y este proceso es dependiente de la concentración de glucosa, razón por la cual el porcentaje de glicosilación aumenta en pacientes con diabetes mellitus. Por otra parte dos cadenas de beta hemoglobina pueden unir una molécula de 2,3-bifosfoglicerato. La deficiencia de su gen da origen a la beta talasemia. Es una enfermedad monogénica caracterizada por deficiencia de cadena beta respecto de la alfa, llevando a la acumulación de cadena alfa y apoptosis de precursores de los glóbulos rojos en la médula ósea. Según la deficiencia y gravedad de la anemia asociada se clasifican en talasemias mayor, intermedia y menor. Otras mutaciones en el gen de la cadena beta conduce a la formación de hemoglobina S que produce glóbulos rojos con forma de C o sickle cells con forma de luna creciente o de la herramienta conocida como hoz.

Hemoglobina subunidad delta

Forma tetrámeros de dos cadenas delta y dos cadenas alfa formando la hemoglobina del adulto A2 (HbA2) que representa cerca del 3% de toda la hemoglobina del adulto. Se expresa fundamentalmente en células de la médula ósea y placenta, hígado y otros tejidos en menor proporción.

Hemoglobina subunidad gama

forma tetrámero de dos subunidades gama y dos alfa para dar la hemoglobina fetal. En ausencia de cadena alfa, forma homotetrámeros, conocidos como hemoglobina de Bart que no tiene capacidad de transporte de oxígeno ni expresa efecto Bohr ni efecto cooperativo en la captación de oxígeno. Se expresa en diversos tejidos y se halla en glóbulo rojos.

Hemoglobina subunidad epsilon

Forma las hemoglobinas embrionarias Gower-1 y Gower-2 al unirse dos cadenas epsilon con dos cadenas zeta o alfa respectivamente. Se expresa en médula ósea y placenta

hemoglobina subunidad Z

Se expresa en estado embrionario, formando la hemoglobina Portland-2 al formarse un tetrámero por unión a dos subunidades beta. Forma la hemoglobina Gower-1 por unión de dos cadena Z y dos cadenas epsilon.

Mioglobina

es una proteína que tiene un grupo hemo y es de utilidad en la reserva y provisión de oxígeno dentro del músculo. Se expresa en músculo cardíaco y esquelético pero no en músculo liso.

24.1.2 Hemo

Síntesis

El grupo hemo se sintetiza practicamente en todas las células del organismo a partir de glicina y succinil CoA, dos sustratos no esenciales del organismo, Figura 24.4. En una descripción general de la síntesis y su catabolismo podemos decir que a partir de los precursores mencionados se forma ácido delta-aminolevulínico, por acción de la enzima delta aminolebulínico sintetasa, que es la enzima clave en la síntesis del hemo por responder negativamente a los niveles de hemo sintetizado. El ácido delta aminolebulínico forma luego porfobilinógeno, una seria de porfirinas para luego formar hemo que con la unión de hierro forma el grupo hemo. En su proceso de degradación pasará por los compuestos biliverdina, bilirrubina y estercobilina o urobilina, pasos que veremos más adelante en detalle.

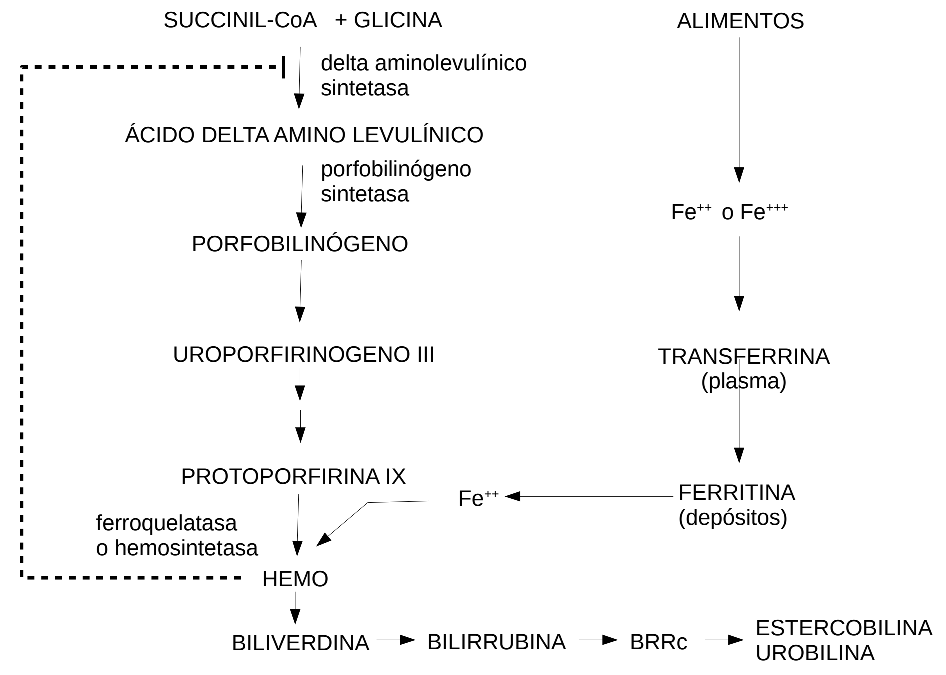


Figura 24.4. Esquema de la síntesis y degradación del grupo hemo

La enzima delta aminolevulínico sintasa tiene dos isoformas: una eritrocitaria específica involucrada en la síntesis de hemo para hemoglobina y otra que se expresa en todos los tejidos. Tiene piridoxal fosfato como cofactor y la isoforma eritrocitaria se expresa en mitocondrias y es inhibida por el hemo y diversas estructuras similares como la hemina.

Las patologías genéticas asociadas a enzimas involucradas en la síntesis del hemo a partir del succinil CoA y glicina se conocen como porfirias, mientras que las asociadas al catabolismo de la hemoglobina a biliberdina hasta urobilina, se conocen como ictericias, que veremos más adelante.

Detalles de la síntesis del hemo

En primer lugar distinguiremos tres tipos de estructuras que se presentan durante la síntesis y en la degradación y excreción del grupo hemo: los pirroles, son estructuras heterocíclicas con un nitrógeno, dentro de los que tenemos al porfobilinógeno, . Los tetrapirroles son cuatro ciclos pirrólicos unidos, dentro de los cuales tenemos tetrapirroles cíclicos como es el caso del hemo, protoporfirina, protoporfirinógenos, coproporfirinógenos y uroporinógenos. Por otra parte los tetrapirroles lineales, también están formado por cuatro pirroles pero éstos no están formando un anillo como en el caso de los cíclicos. Cuentan entre estas estructuras la biliverdina, bilirrubina libre y conjugada y los productos de excreción como esterco y urobilina.

PIRROL
PORFOBILINÓGENO

TETRAPIRROL CÍCLICO
UROPORFIRINÓGENO
COPROPORFIRINÓGENO
PROTOPORFIRINÓGENO
PROTOPORFIRINA
HEMO

TETRAPIRROL LINEAL
BILIRRUBINA
BILIVERDINA
BILIRRUBINA CONJUGADA
ESTERCOBILINA
ESTERCOBILINÓGENO
UROBILINA
UROBILINÓGENO

Figura 24.5. Diferentes tipos de estructuras pirrólicas involucradas en síntesis y degradación del grupo hemo.

La síntesis del grupo hemo comienza por la unión entre la glicina y el succinil CoA en una reacción catalizada por la enzima deltaminolevulínico sintetasa, que forma el ácido alfa amino beta ceto adípico, que se descarboxila para dar el ácido delta amino levulínico, Figura 24.6. Este proceso ocurre en la mitocondria de la célula. Luego dos moléculas de ácido delta aminolevulínico se condensan en el citosol por acción de la enzima delta aminolevulínico deshidratasa o profobilinógeno sintetasa para dar como producto el primer pirrol: el porfobilinógeno, que tiene dos cadenas ácidas: una de acetato y otra de propionato. Luego por acción de la enzima uroporfirinógeno sintetasa I o porfobilinógeno deaminasa, pierde 4 amoníacos, para dar un tetrapirrol lineal el hidroximetilbilano. Este último compuesto puede ciclarse no enzimáticamente para dar uroporfirinógeno I, un isómero sin utilidad en el metabolismo del hemo o bien dar uroporfirinógeno III por acción de la enzima

uroporfirinógeno cosintetasa III. El uroporfirinógeno III puede dar lugar al coproporfirinógeno III por descarboxilación de sus grupos acetatos para dar metilos por acción de la enzima uroporfirinógeno decarboxilasa. Luego la acción de la coproporfirinógeno oxidasa transforma el coproporfirinógeno III en protoporfirinógeno III por oxidación de dos grupos propionato que se transforman en grupos vinilos. La protoporfirinógeno oxidasa transforma al protoporfirinógeno III en protoporfirina IX la que luego por unión al Fe^{++} en una reacción catalizada por la enzima ferroquelatasa forma al grupo hemo. Este grupo puede sufrir otras transformaciones o bien unirse a las moléculas de las diferentes globinas para luego formando tetrámeros dar origen a los diferentes tipos de hemoglobinas ya mencionados.

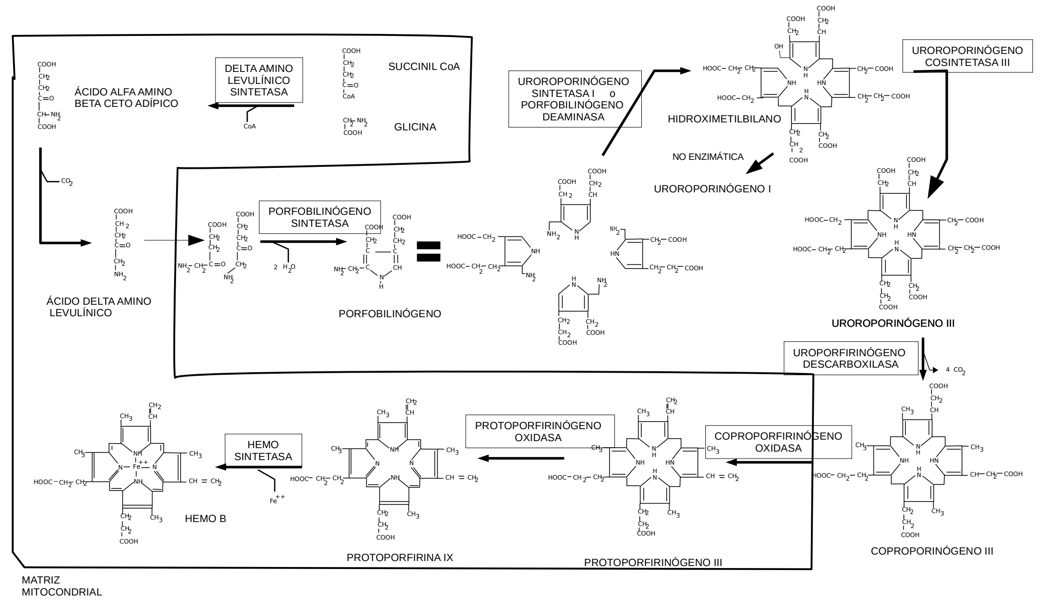


Figura 24.6. Compuestos y enzimas involucradas en la síntesis del hemo. La línea continua engloba la reacciones llevadas a cabo en la matriz mitocondria.

Porfirias

Se conocen como porfirias a las patologías producidas por deficiencias enzimáticas de la síntesis del grupo hemo. En general estas patologías se caracterizan por acumulación de las sustancias que preceden a la enzima inactiva y disminución de la síntesis del hemo y por lo tanto de la hemoglobina, acompañándose con disminución de glóbulos rojos. La tabla siguiente resume la porfiria y la enzima inactiva

PORFIRIA	ENZIMA DEFICIENTE
porfiria aguda hepática	porfobilinógeno sintetasa
porfiria intermitente aguda	uroporfirinógeno sintetasa I
porfiria eritropoyética congénita	uroporfirinógeno III cosintetasa
porfiria cutánea tardía	uroporfirinógeno decarboxilasa
coproporfiria hereditaria	coproporfirinógeno oxidasa
porfiria variegata	protoporfirinógeno oxidasa
protoporfiria	hemo sintetasa

Degradación del grupo hemo

El glóbulo rojo no posee ADN por lo que no puede realizar transcripción y por lo tanto no puede formar nuevas proteínas, lo que determina que los cambios en sus estructuras no pueden ser reparados y la célula sufre un envejecimiento que es detectado por células del sistema monocítico macrofágico (SMM) que lleva a su destrucción. La vida media promedio de un glóbulo rojo humano normal se ha estimado en 120 días, valor que se modifica si existen hemoglobinas anormales o cambios en alguna proteína de la estructura del glóbulo. La destrucción prematura del glóbulo rojo por causas diversas conduce a enfermedades conocidas como anemias hemolíticas.

En condiciones normales el glóbulo rojo es destruido y la hemoglobina desdoblada en globina y grupo hemo. Aquí comienza la degradación de este producto.

En la Figura 24.7 se muestra la degradación del grupo hemo hasta el diglucurónido de bilirrubina, compuesto que será excretado por bilis para su excreción. El grupo hemo es en primer lugar degradado hasta bilirrubina en el SMM formándose primero biliverdina por acción de la enzima hemo oxigenasa. Luego la biliverdina es transformada en bilirrubina por acción de la biliverdín reductasa. La bilirrubina formada se conoce como bilirrubina indirecta o no conjugada (BRR). La bilirrubina sale de las células del SMM, pasa a la sangre y es transportado por proteínas en sangre y captada por hepatocitos. En los hepatocitos es conjugada por acción de la enzima glucuronil transferasa que conjuga a la molécula con una o dos moléculas de ácido glucurónico, utilizando UDP glucurónico. De esta manera le da solubilidad en agua, transformándola en mono o diglucurónido de bilirrubina o bilirrubina directa o conjugada (BRRc), que es excretada a bilis.

Figura 24.7. Catabolismo del hemo y productos de excreción urinaria y fecal

El diglucurónido de bilirrubina excretado con la bilis es desconjugado por la enzima beta-glucuronidasa de microorganismos de la flora intestinal y simultáneamente reducido a D-urobilinógeno. Este último puede ser oxidado no enzimáticamente a D-urobilina o bien reducido a mesobilirubinógeno o I-urobilinógeno. El mesobilirubinógeno tiene dos caminos: se puede oxidar en presencia de oxígeno, dando agua e I-urobilina o bien reducirse a estercobilinógeno (o L-urobilinógeno), pasar a sangre y excretarse por orina que, en presencia de oxígeno genera en forma no enzimática agua y L-estercobilina que dará en parte color a la orina. Los diferentes tipos de urobilinógeno y urobilina se excretan en heces y en orina. Los urobilinógenos son incoloros como consecuencia de su estructura química reducida sin dobles enlaces conjugados, mientras que los diferentes tipos de urobilinas tienen color marrón y se excretan en heces dando el característico color marrón que se intensifica por oxidación en contacto con el oxígeno del aire. En los recién nacidos el escaso desarrollo de la flora intestinal determina bajos niveles de microorganismo con actividad de beta glucuronidasa, lo que sería una razón del escaso color de las heces.

24.1.3 Ictericias

Las patologías más comunes asociadas al catabolismo del hemo se conocen como ictericias y se caracterizan por acumulación o falta de algunos de los productos de degradación del hemo. Existen diferentes tipos de ictericias que se pueden clasificar por diferentes criterios. Se denominan ictericias prehepáticas a aquellas que dependen de alteraciones relacionadas al SMM o la estructura del glóbulo rojo. Por otra parte, las ictericias hepáticas a las que ocurren

por déficit de funcionamiento del hepatocito y las ictericias posthepáticas a las que dependen del proceso de excreción por vías biliares.

La Figura 24.8 muestra esquemáticamente la síntesis, degradación y excreción de los productos de degradación del hemo. El urobilinógeno y urobilina son productos de degradación del hemo excretados por orina que se originan por circulación enterohepática de productos de degradación intestinal el estercobilinógeno y la estercobilina. Los valores normales de bilirrubina en sangre son hasta 1 mg/dl mientras que de la bilirrubina conjugada son hasta 0,3 mg/dl.

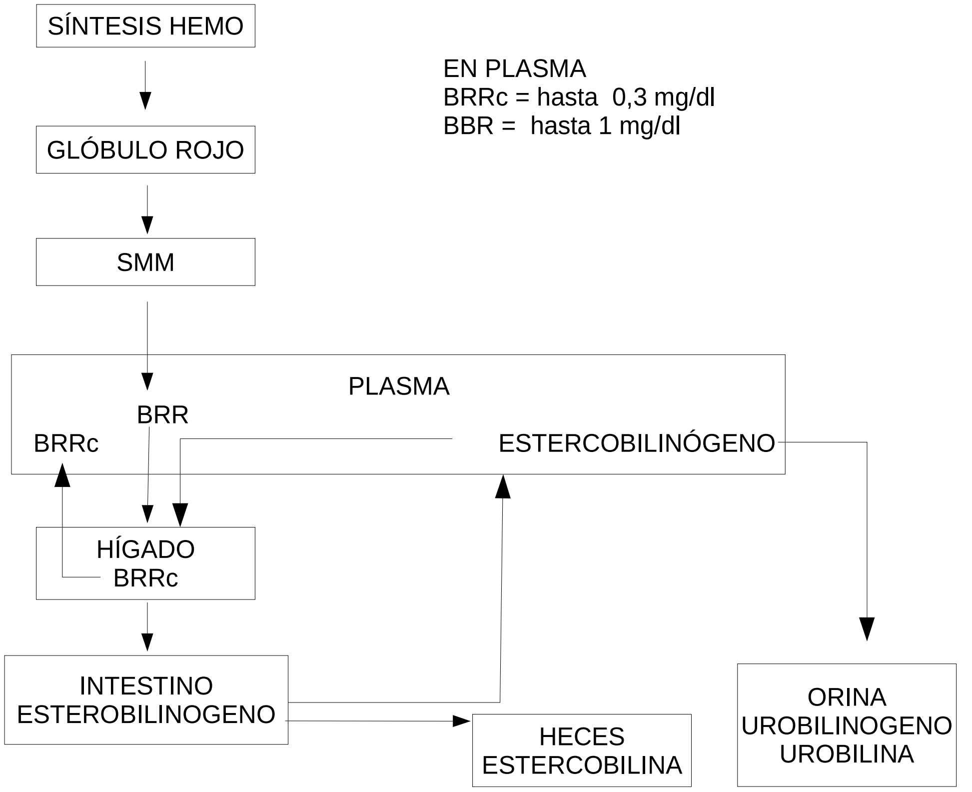


Figura 24.8. Esquema de la síntesis y degradación del hemo con sus productos de excreción por orina y heces. SMM: sistema monocítico macrofágico, BRR: bilirrubina no conjugada y BRRc: glucurónido de bilirrubina.

Ictericias prehepáticas

En las ictericias prehepáticas hay un aumento de la degradación de glóbulos rojos en general asociados a alteraciones en su estructura que determinan una vida media más corta, por lo que la fagocitosis por el SMM degrada más grupos hemo, generando mayor cantidad de bilirrubina. Como consecuencia aumenta en sangre la bilirrubina no conjugada y por ende también aumenta la captación, conjugación hepática con ácido glucurónico y excreción de los productos por vía biliar. También existirá más reabsorción de estercobilinógeno y excreción urinaria como urobilinógeno y urobilina. Así en una ictericia prehepática observaremos bilirrubina plasmática no conjugada aumentada, estercobilina en heces aumentada con

coloración oscura de las heces, urobilina en orina aumentada con orinas oscuras y las mucosas y piel con color amarillo por la bilirrubina plasmática aumentada.

Ictericias hepáticas

En las ictericias hepáticas, dependerá en qué sitio del hepatocito radica la disfunción, el resultado que se observará. Si la alteración se halla en la enzima glucuronil transferasa (como en el sindrome de Crigler Najar en que hay déficit de la enzima) o antes de ese sitio, la BRR no se podrá conjugar y por ende se observará piel y mucosas ictéricas por el aumento de la BRR, pero se hallará disminuida la concentración de BRRc en sangre. Tampoco se excretará BRRc a intestino por lo que las heces será sin color por la falta de estercobilina, condición conocida como acolia. No se producirá tampoco reabsorción de estercobilinógeno y por ende en orina no habrá urobilina, con orinas de menor coloración. En cambio si el problema hepático fuera posterior a la enzima gluconil transferasa, la BRR podrá conjugarse normalmente y por ende el aumento de la bilirrubina en sangre aumentará más a expensas de la BRRc, especialmente si ésta no puede ser excretada al intestino por las vías biliares. En esta situación la orina y materia fecal no contendrán uro o estercobilina, pero se excretará por orina la BRRc, la que se conoce como pigmentos biliares que dan a la orina un color oscuro.

Ictericias posthepáticas

En las ictericias posthepáticas se presenta un problema en la excreción de la BRRc, como consecuencia de obstrucción de las vías excretoras. Se observará un aumento de la bilirrubina sanguínea debido a un aumento de la BRRc y acolia sin coluria debido a que no se forma estercobilina ni urobilina por la falta de excreción de la BRRc a intestino.

24.2. Eritropoyetina

La eritopoyetina es la principal hormona encarga de regular la eritropoyesis y mantener niveles circulantes fisiológicos de glóbulos rojo. Se sintetiza a partir de un precursor de 193 aminoácidos: 1-27 péptido señal, 28-193 eritropoyetina. Tiene dos puentes disulfuro intracatenarios y varias N-glicosilaciones. Se expresa en riñón y médula ósea principalmente, además en otros tejidos en adultos

24.3. Receptor de eritropoyetina: EPOR

Existen diferentes formas que se obtienen por splicing alternativo, Figura 24.9.

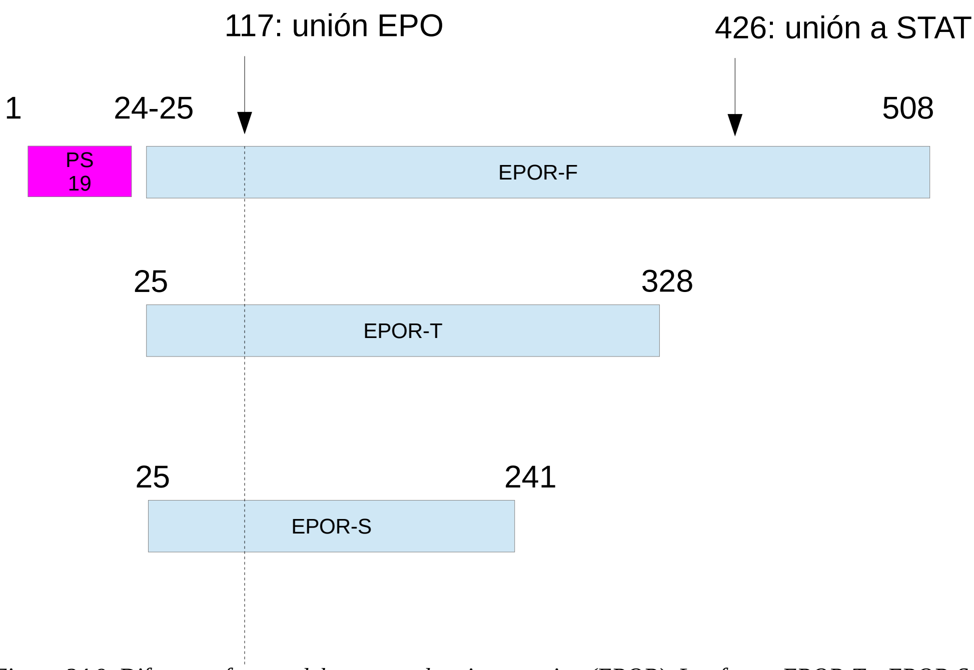


Figura 24.9. Diferentes formas del receptor de eritropoyetina (EPOR). Las forma EPOR-T y EPOR-S si bien pueden unir EPO no pueden hacerlo con STAT

EPOR o EPOR-F (full length) es la forma canónica. Es un receptor de un paso transmembrana sintetizado a partir de un precursor de 508 aminoácidos: 1-24 es un péptido señal y 25-508 el receptor. STAT se une al aminoácido 426 y la EPO en el aminoácido 117. Se expresan en células eritropoyéticas. Luego de interactuar con la EPO, el receptor se dimeriza y señaliza su acción por vía JAK/STAT. STAT se trasloca al núcleo y aumenta la expresión de proteínas relacionadas al aumento de la división celular. La unión de EPO al EPOR-F termina aumentando la diferenciación de eritroblastos y así el aumento de glóbulos rojos sanguíneos.
EPOR-T: es una variante del receptor que actúa disminuyendo la acción de EPO, actuando como un receptor negativo. Es una forma truncada del receptor. En la cadena le faltan los aminoácidos 329-508. Si bien puede unir EPO no puede unir STAT y por lo tanto es inactivo.
EPOR-S, que es una proteína secretada y disminuye la acción de EPO, le faltan la secuencia 242-508. Puede unir EPO, pero es soluble y por lo tanto no puede transducir señal, además le faltan los aminoácidos donde se une STAT.

24.4. Regulación de la expresión de eritropoyetina

El factor Hipoxia inducible factor 1-alfa (HIF-1A) es un factor transcripcional que bajo condiciones de hipoxia activa la transcripción de numerosos genes que facilitan el transporte de oxígeno o la adaptación a la hipoxia como el gen de la eritropoyetina, transportador de glucosa, enzimas glucolíticas y receptor de transferrina entre otros. Se une al HRE (elemento de respuesta a la hipoxia) y participa en la redistribución de mitocondrias en axones durante la hipoxia y es un regulador positivo de la angiogénesis y la diferenciación eritrocitaria, Figura 24.10.

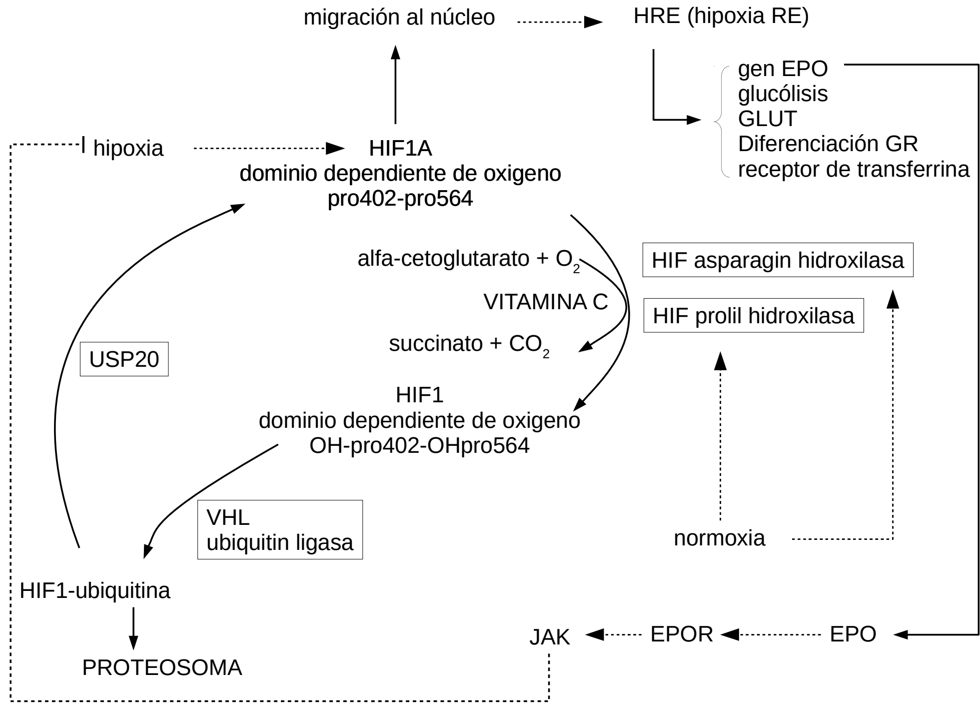


Figura 24.10. Regulación de la expresión e inactivación de HIF-1A

El factor HIF-1A se halla en citoplasma durante la normoxia y migra al núcleo durante hipoxia. Se expresa en muchos tejidos especialmente en tumores, debido a la hipoxia. Durante la normoxia sufre hidroxilaciones en prolinas en dominios conocidos como oxygen dependent degradating domai (ODD: dominios de degradación dependientes de oxígeno) por la enzima EGLN1 (también conocido como HIF prolil hidroxilasa), la hidroxilación promueve asociación con VHL (Von Hippel-Lindau ubiquitination complex), complejo que recluta ubiquitin ligasa E3 y HIF para su ubiquitinación. EGLN1 es una enzima sensora de oxígeno, que bajo normoxia hidroxila prolinas de HIP-1A. Durante hipoxia HIF-1A se desubiquitina por USP20 y desciende la degradación.

La reacción catalizada por EGLN1 es

HIF-prolina + alfacetoglutarato + O_2 → HIF-4-hidoxiprolina + succinate + CO_2.

La enzima EGLN1 requiere Fe^{++} y ascorbato o vitamina C. Otra enzima importante en la activación/inactivación de HIF-1A es la enzima HIF1AN funciona también como un sensor de oxígeno e hidroxila a HIF durante normoxia en residuos de asparagina
HIF-asparagina + alfacetoglutarato + O_2 = IF-3-hidroxi-asparagina + succinato + CO_2.

24.5. Patologías

Existen diversas patologías asociadas a situaciones activantes o inactivantes de proteínas del control de HIF-1A, Figura 24.11 .

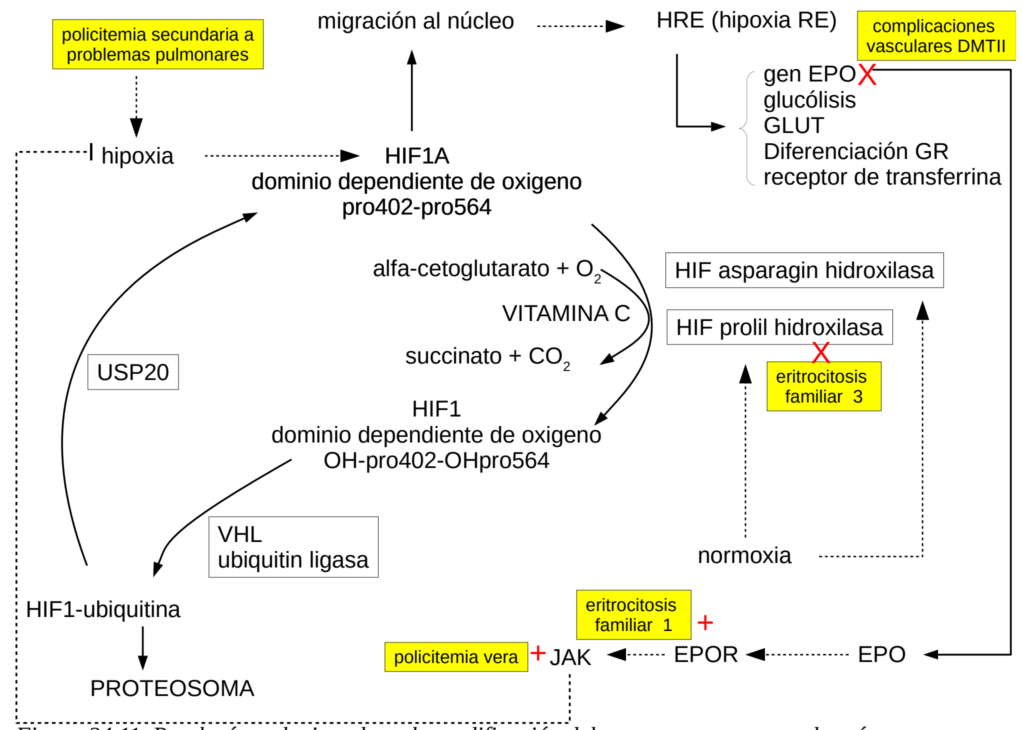


Figura 24.11. Patologías relacionadas a la modificación del transporte en sangre de oxígeno

La susceptibilidad a las complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus tipo II están asociadas a variaciones del gen de la eritropoyetina.
Eritrocitosis familiar 1: enfermedad autosómica dominante caracterizado por elevado numero de glóbulos rojos, elevado hematocrito y hemoglobina. Puede ocurrir por mutación del gen de la EPO o del EPO-R. Hay una respuesta aumentada del receptor a niveles normales o bajos de EPO.

Policitemia vera: El déficit de JAK2, por transformarse en una proteína constitutiva puede

llevar a esta patología.
Las policitemias secundarias pueden ser consecuencia de hipoxia, problemas pulmonares o tumores productores de EPO
Eritrocitosis familiar 3: autosómica dominante, por mutación del gen EGLN1, que se torna inactivo. Aumentan los glóbulos rojos, hemoglobina y hematocrito.

24.6. Usos

Se la utiliza farmacológicamente para tratamiento de anemias. Hay varias EPO recombinantes, algunas con cambios de aminoácidos para aumentar la glicosilación, otras con cadenas de carbohidratos: eritropoyetin alfa, zeta, etc. Se administran en forma inyectable.

24.7. Regulación del transporte y distribución de oxígeno durante la hipoxia

El hombre está preparado para vivir a presiones atmosféricas de 760 mm de Hg, que equivalen a presiones parciales de oxígeno de 150 mm de Hg cuando el porcentaje de oxígeno en el aire es del 21%. En la altura disminuye la presión de oxígeno disminuyendo el funcionamiento adecuado de la cadena respiratoria y generación de energía en forma de ATP en la fosforilación oxidativa. Algunos mecanismos se ponen en marcha para asegurar dentro de ciertos límites la provisión de oxígeno y la producción de energía, Figura 24.12.

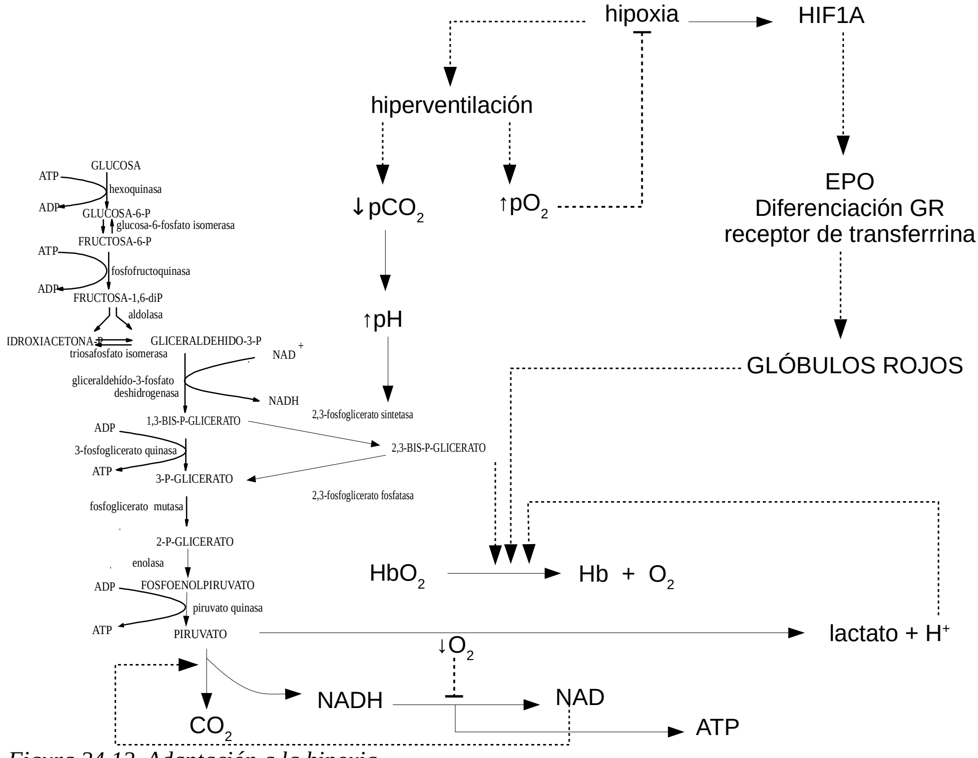


Figura 24.12. Adaptación a la hipoxia

La hipoxia desencadena varios procesos, algunos rápidos y otros más lentos. Por un lado hay

un aumento instantáneo de la ventilación, produciéndose hiperventilación con lo que se logra un aumento de la presión parcial de oxígeno (pO_2) y como consecuencia del intercambio una disminución de la presión parcial de dióxido de carbono (pCO_2). El descenso de la pCO_2 conduce a un desplazamiento de la reacción siguiente hacia la formación de CO_2 y por ende a una disminución de H^+

$$CO_2 + H_2O \rightleftarrows H_2CO_3 \rightleftarrows HCO_3^- + H^+$$

Como consecuencia aumenta el pH se activa la enzima 2,3-fosfoglicerato sintetasa que forma 2,3-bisfosfoglicerato a partir del 1,3-bisfosfoglicerato. El 2,3-bisfosfoglicerato disminuye la afinidad del oxígeno por la hemoglobina, determinando de esta manera que la hemoglobina pueda proveer a los tejidos más oxígeno que lo normal. Por otra parte, la falta de oxígeno determinará menor funcionamiento de la cadena respiratoria, lo que lleva a una disminución en la oxidación del NADH y por ende disminución de los niveles de NAD requeridos para la descarboxilación oxidativa del piruvato y el ciclo de Krebs, ambas rutas mitocondriales. Por otro lado disminuirá el funcionamiento de las lanzaderas que llevan NADH a la mitocondria debido al exceso mitocondrial de éste último, acumulándose NADH en citosol que favorecerá el pasaje de piruvato a lactato, generando protones que favorecen la liberación de oxígeno por la hemoglobina. Por último y de manera lenta, la hipoxia estimula la expresión de HIF-1A que estimulará la formación de EPO y la eritropoyesis, aumentando el número de glóbulos rojos, la hemoglobina sanguínea y el hematocrito, aumentando así la capacidad de transporte.

24.8. Glóbulo rojo

video: https://youtu.be/AAJwZafgPBY

El glóbulo rojo o eritrocito es una célula especializada en el transporte de oxígeno. Carece de mecanismos de síntesis proteica y división celular debido a la carencia de núcleo. Además es limitado en la producción de energía debido a que no posee mitocondrias. Su principal componente es la hemoglobina, proteína especializada en el transporte de oxígeno y su síntesis ocurre en las células precursoras, perteneciente a la progenie eritroblástica.

24.8.1 Metabolismo del glóbulo rojo

Como mencionamos el glóbulo rojo no tiene mitocondria ni nucleo por lo tanto en él no pueden ocurrir ningunos de los procesos relacionados con el metabolismo del ADN como son su duplicación y traducción. Sólo puede cumplir la función que le confieren las proteína existentes.

Con respecto a la producción de energía el glóbulo rojo dispone de las enzimas de la glucólisis siendo su producto final piruvato o lactato, dependiendo de la disponibilidad de NADH. Además la vía glucolítica se halla integrada al ciclo de Rapoport Luebering y a la vía de las pentosas, produciendo el primero 2,3-bisfosfoglicerato y el segundo NADPH.

El eritrocito contiene en su membrana el transportador GLUT1, que es un mecanismo de difusión facilitada de glucosa que garantiza el ingreso de glucosa a la célula, aunque su KM tiene una valor de 25 mM y la glucosa sanguínea tiene normalmente un valor de 5 mM. De esta manera ingresa glucosa de manera controlada por la vía glucolítica.

Glucólisis

La primer reacción es catalizada por la enzima hexokinasa. En este caso utiliza fundamentalmente la hexokinasa I isoforma 2 que es específica de eritrocito. La hexokinasa I tiene un KM bajo para la glucosa, lo que garantiza que se pueda fosforilar la glucosa que

ingresa a través del transportador GLUT1 que tiene alto KM. Entiéndase que el GLUT1 deja ingresar poca glucosa debido a su alto KM, pero la poca que ingresa se puede fosforilar gracias al bajo KM de la glucosa. Sin embargo la enzima es inhibida por glucosa-6-fosfato, de manera que no puede incorporarse mucha glucosa mientras ésta no sea metabolizada, .

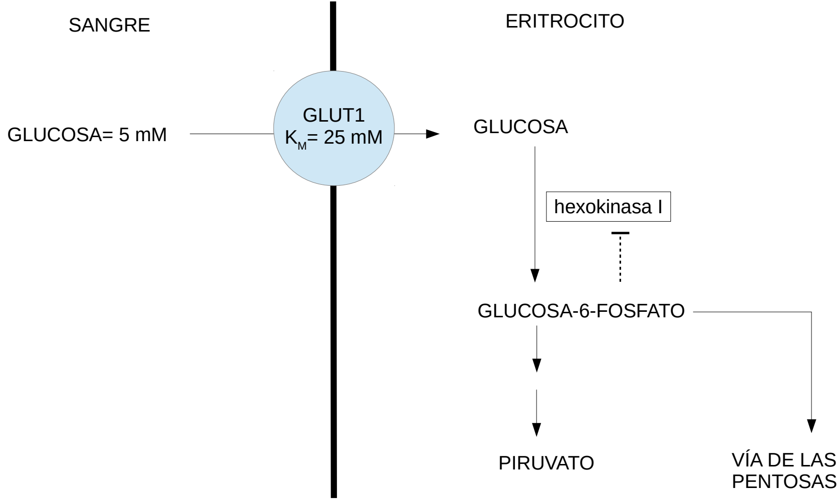


Figura 24.13. Ingreso de glucosa y metabolismo de la misma en el eritrocito.

La glucólisis ya ha sido descripta y se representa en la Figura 24.14. La degradación de la glucosa sigue los pasos estudiados formando fundamentalmente NADH y ATP. El ATP es utilizado para los procesos de fosforilación como el caso de la hexokinasa y fosfofructokinasa y para mantener la forma del glóbulo rojo. En cambio el NADH puede ser utilizado para la reducción del piruvato a lactato o bien para mantener la hemoglobina en su estado reducido.
El ciclo de Rapoport Luebering es una vía alternativa de 1,3-bisfosfoglicerato que produce 2,3-bisfosfoglicerato en una reacción catalizada por la enzima fosfoglicerato mutasa. Esta enzima es bifuncional y su actividad sintetasa cataliza la reacción mencionada. El 2,3-bisfosfoglicerato se une a la cadena beta de la hemoglobina disminuyendo la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y facilitando así la provisión de oxígeno a los tejidos en casos de hipoxia. La enzima fosfoglicerato mutasa es activada por alcalosis, situación que sobreviene por causas respiratorias como consecuencia de la hiperventilación pulmonar inducida por la falta de oxígeno atmosférico, como por ejemplo en zonas elevadas sobre el nivel del mar.

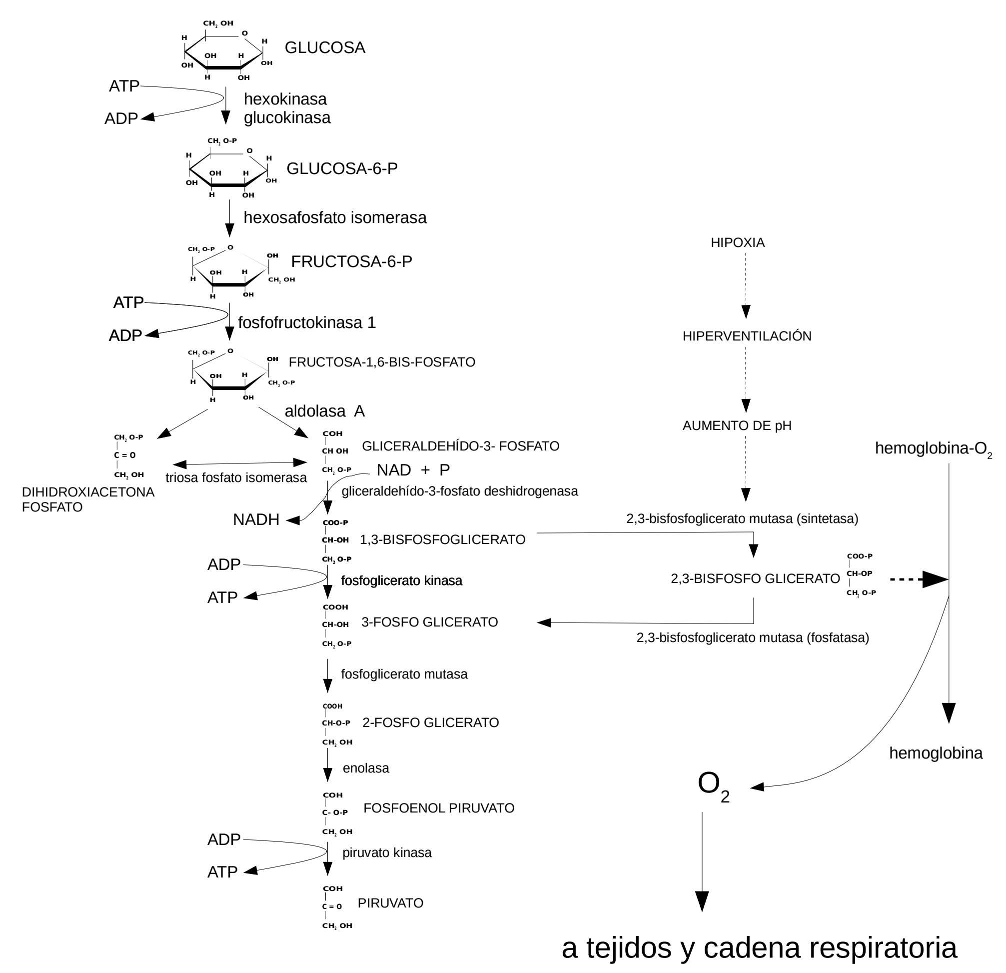


Figura 24.14. Vía glucolítica y ciclo de Rapoport Luebering.

Vía de las pentosas

Como ya hemos estudiado la vía de las pentosas es una vía alternativa que prove pentosas para la síntesis de nucléotidos, monómeros de los ácidos nucleicos. Esta funcion de la vía en el eritrocito no es útil dado que esta célula no tiene metabolismo de ácidos nucleicos. El otro producto de la vía de las pentosas es la producción de NADPH que será utilizado en el proceso de mantener la hemoglobina en su estado reducido.

Las dos primeras reacciones de la vía de las pentosas producen NADPH, catalizadas por las enzimas glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y la 6-fosfogluconato deshidrogenasa. Esta vía es la única productora de NADPH y la deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato dehidrogenasa está asociada con anemia hemolítica por deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato dehidrogenasa.

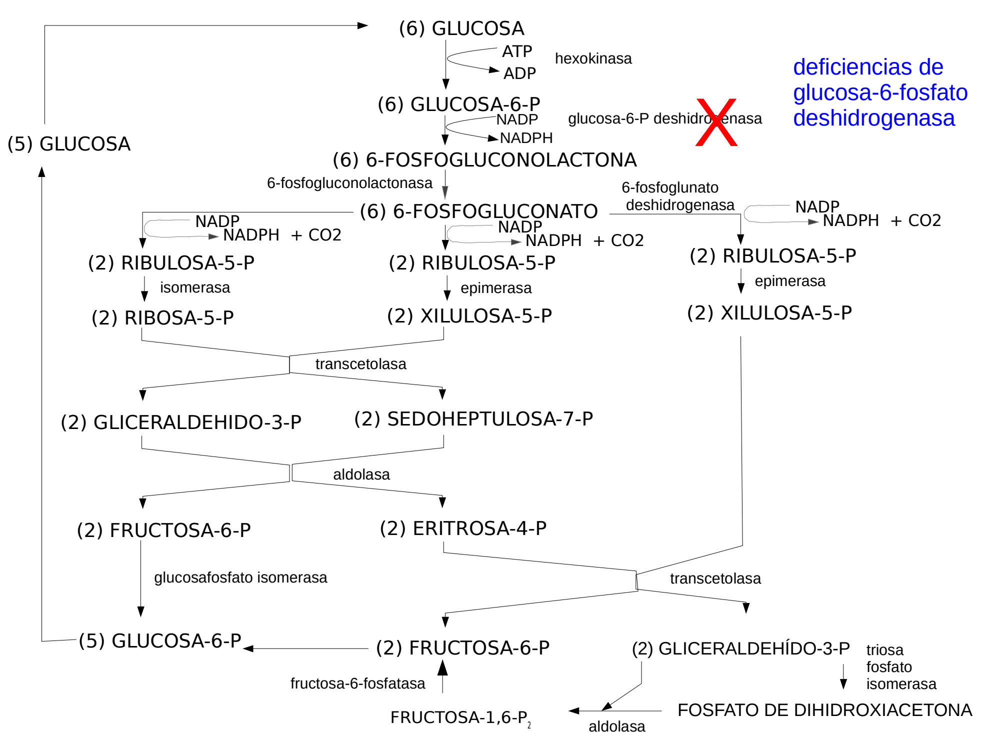


Figura 24.15. Vía de las pentosas y la principal deficiencia genética de la vía

Efectos de reductores y oxidantes sobre la hemoglobina

La hemoglobina para poder cumplir su rol en el transporte de oxígeno debe tener sus grupos hemo con Fe^{++} (hierro en estado ferroso). Si el Fe se oxida a Fe^{+++} (hierro en estado férrico) se transforma en metahemoglobina perdiendo así su capacidad de aprovisionar a los tejidos de oxígeno. Por ende la hemoglobina debe permanecer en estado ferroso. Para lograr esto, el eritrocito tiene una serie de enzimas que actúan reduciendo el hierro férrico a ferroso, Figura 24.16.

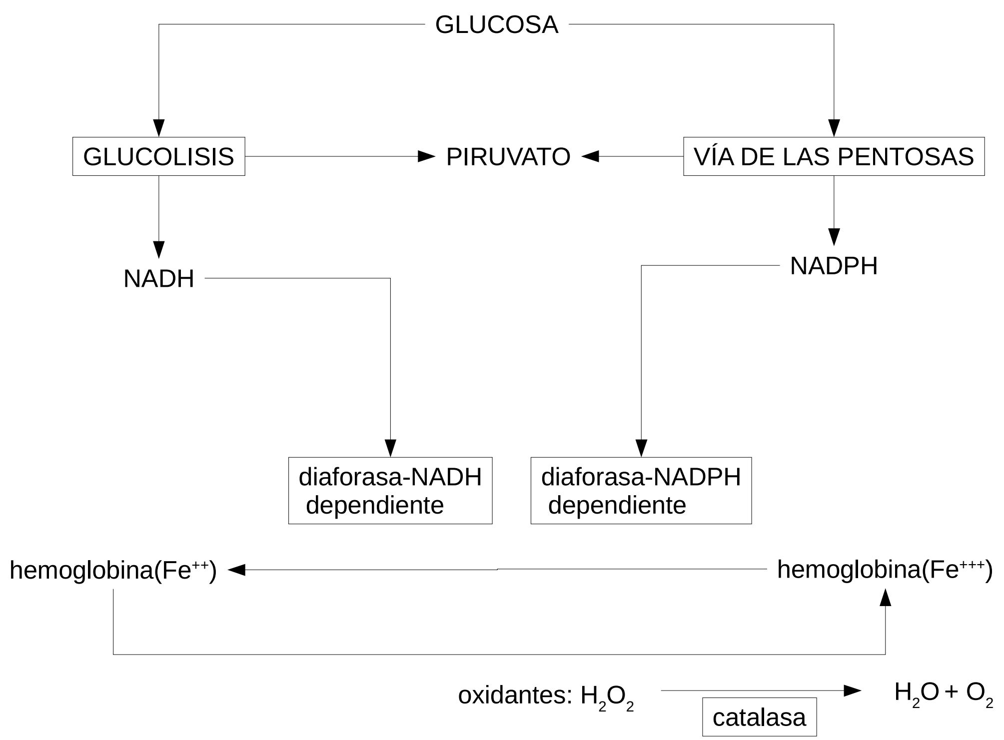


Figura 24.16. Enzimas y procesos involucrados en el mantenimiento de la hemoglobina en su estado adecuado para el transporte de oxígeno.

El glóbulo rojo contiene catalasa que degrada al peróxido de hidrógeno en oxígeno y agua
$H_2O_2 \rightarrow H_2O + 1/2\, O_2$
el peróxido de hidrógeno es una sustancia con un alto poder oxidante, que favorece el pasaje de hierro ferroso a férrico.
Otras enzimas importantes en el mantenimiento de la hemoglobina en estado reducido ferroso son las enzimas conocidas como metahemoglobin reductasa o diaforasas que utilizan NADH o NADPH como poder reductor, para transformar el hierro férrico en ferroso.
La diaforasa-1 utiliza NADH y produce la reducción de metahemoglobina a hemoglobina ferrosa, con capacidad de transporte de oxígeno. Utiliza NADH producido por la vía glucolitica. Su deficiencia produce un tipo de metahemoglobinemia, caracterizada por descenso de la capacidad de transporte de oxígeno, cianosis e hipoxia.
Otra enzima conocida como diaforasa dependiente de NADPH, puede actuar también transformando la hemoglobina oxidada en hemoglobina con hierro ferroso y capacidad de transporte de oxígeno.

24.8.2 Citoesqueleto del eritrocito

El citoesqueleto del eritrocito es importante para mantener su forma y de esta manera favorecer

el mantenimiento de su forma de disco bicóncavo con alta eficiencia para la difusión del oxígeno a su citoplasma y unión a la hemoglobina. El citoesqueleto está formado básicamente por cuatro proteínas: la espectrina, la proteína 4.1, anquirina y la actina,

Espectrina: La espectrina tiene 2 subuniddades: alfa y beta. La deficiencia de subunidad alfa conduce a patologías asociadas a deformaciones del glóbulo rojo como son: elipsocitosis caracterizada por eritrocitos ovales o elipsoides acompañado de anemia hemolítica. También se asocian a deficiencias en la cadena alfa de espectrina otras anemias hemolíticas como la esferocitosis 3 y la poiquilocitosis caracterizadas por formas anormales del eritrocito y disminución de su vida media. La cadena beta de la espectrina es la responsable de la unión a anquirina y así unirse a la cara citoplasmática de la membrana plasmática del eritrocito. Su deficiencia también produce elipsocitosis y esferocitosis.

Anquirina: Actúa como anclaje del citoesqueleto a la membrana plasmática.

Proteína 4.1: Es la principal proteína del citoesqueleto del eritrocito. Su deficiencia también conduce a elipsocitosis.

25. Cadena Respiratoria

video: https://youtu.be/nIjgFglvN88
La cadena respiratoria, también conocida como cadena transportadora de electrones, ha sido mencionada en muchas oportunidades siendo un proceso químico en el que se oxidan las moléculas de NADH y FADH obtenidas en los procesos catabólicos de diversas moléculas. En este proceso oxidativo, que requiere la presencia de oxígeno molecular, se genera energía que es utilizada por la enzima ATP sintetasa para formar ATP en un proceso conocido como fosforilación oxidativa.
Las fuentes energéticas más importantes en una célula humana son la glucosa y los ácidos grasos. La glucosa se metaboliza en primer lugar hasta piruvato en un conjunto de reacciones químicas o ruta metabólica conocida como glucólisis, Figura 25.1. Esta vía produce moléculas de ATP y NADH, además del piruvato. Por supuesto además de glucosa para su concreción requiere ADP y NAD. El piruvato obtenido es utilizado por la descarboxilación oxidativa del piruvato que produce acetil CoA y CO2, con los requerimientos que se pueden deducir fácilmente: coenzima A y NAD, además de las enzimas ya estudiadas. El acetil CoA producido es consumido por el ciclo de Krebs y transformado completamente en CO2, NADH, FADH y GTP. Por otra parte las moléculas de ácidos grasos ingresan a la vía catabólica conocida como beta-oxidación que genera FADH, NADH y acetil CoA. El acetil CoA es consumido en el ciclo de Krebs y las moléculas de NADH y FAD junto con las producidas por las vías metabólicas ya mencionadas son oxidadas en un proceso químico conocido como cadena respiratoria, regenerando NAD y FAD. En este proceso que requiere la presencia de oxígeno se genera energía que es utilizada por un proceso endergónico conocido como fosforilación oxidativa que transforma el ADP y el fosfato en ATP

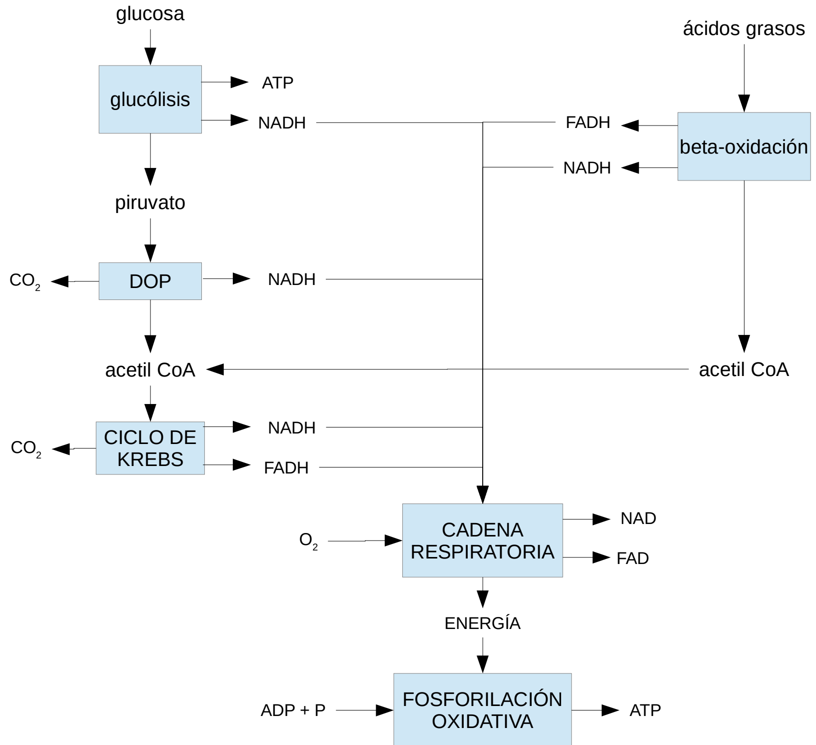


Figura 25.1. En recuadros se indican las vías metabólicas con sus alimentadores y productos. El esquema muestra la confluencia de las moléculas de NADH y FADH en la cadena respiratoria con la producción de energía, aprovechada por la fosforilación oxidativa.

La cadena respiratoria es una sucesión de procesos químicos que utilizan componentes ubicados en la membrana interna de la mitocondria. Estos componentes son capaces de transportar electrones, realizando reacciones de oxidorreducción espontánea. Es decir que tienen potenciales de reducción diferente, determinando que los electrones circulen desde la molécula con menor potencial de reducción a la de mayor potencial rédox. Las moléculas de menor potencial rédox son externas a la cadena transportadora de electrones, el NADH y FADH. Estas dos coenzimas son oxidadas, produciendo FAD y NAD que serán reutilizadas en las vías que la generaron en estado reducido, mencionadas anteriormente.

La cadena respiratoria en un modelo sencillo podemos describirla como un conjunto de cuatro componentes llamados complejo I, complejo II, complejo III y complejo IV, cada uno de ellos con mayor potencial rédox que el anterior y por ende con mayor poder oxidante, Figura 25.2. De esta manera si un electrón es captado por el complejo I, será transferido espontáneamente a otro de mayor potencial y lo mismo ocurrirá con los otros complejos, excepto el IV. El complejo IV tiene la particularidad que puede ceder los electrones al O_2, que tiene un potencial rédox aun mayor y en esta circunstancia el oxígeno se transforma en agua. Por otra parte el complejo I puede recibir electrones del NADH y el complejo II del FADH. Por su parte el complejo I y II pueden ceder espontáneamente electrones al complejo III. En la mayoría de

estos procesos de oxidorreducción espontánea, la energía liberada es utilizada para transportar protones desde el interior de la mitocondria al espacio intermembrana generando una gradiente electroquímico de protones.

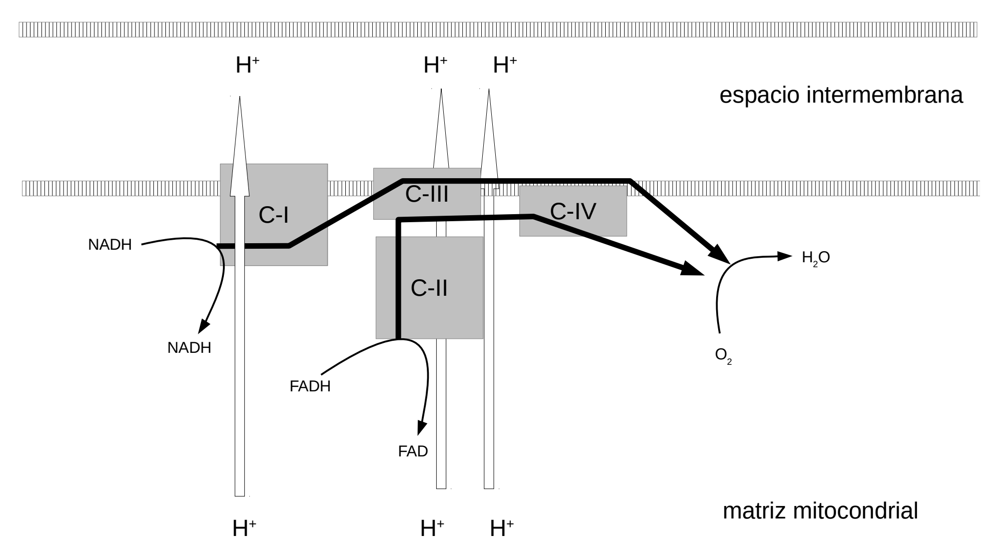


Figura 25.2. Esquema de funcionamiento de la cadena respiratoria a partir de NADH y FADH. Complejos I, II, III y IV son representados como C-I, C-II, C-III y C-IV, representado por rectángulos grises. Membrana interna y externa de la mitocondria se representa por barra rayada verticalmente.

Durante el proceso mencionado, se genera entonces un gradiente electroquímico de protones favorable hacia el interior de la matriz mitocondrial. La membrana interna de la mitocondria es impermeable a los protones salvo por un canal formado por una proteína conocida como Fo, que se halla unida a otra proteína con múltiples subunidades conocida como F1, que en conjunto constituyen el complejo de la ATP sintetasa. Esta proteína permite el ingreso de los protones al interior de la mitocondria, y parte de la energía almacenada como un gradiente electroquímico es utilizada para la formación de ATP a partir de ADP y fosfato. Este proceso se conoce como fosforilación oxidativa por utilizar energía de procesos de oxidorreducción

Figura 25.3. Flujo de electrones y protones en la cadena respiratoria y en la fosforilación oxidativa.

25.1. Descripción de los complejos

La cadena respiratoria o cadena transportadora de electrones es un sistema de sustancias que se encuentran ubicadas en la membrana interna de la mitocondria, membranas tilacoides de los cloroplastos y en las membranas plasmáticas de bacterias. Estos compuestos participan en reacciones de oxidorreducción, transportando electrones y protones. La energía liberada en las reacciones se utiliza para la formación de ATP.
La cadena respiratoria está formada por cuatro complejos, que se numeran de I a IV.

25.1.1 Complejo I

Este complejo también llamado NADH-ubiquinona reductasa, recibe un par de electrones del NADH y los cede a la coenzima Q o ubiquinona. Contiene FMN como grupo prostético y algunos núcleos ferrosulfurados. Estos núcleos ferrosulfurados contienen Fe que se cambia de número de oxidación +2 a +3 y viceversa al ceder o captar electrones.

25.1.2 Complejo II

Este complejo también llamado Succinato-Ubiquinona reductasa. Es una flavoproteína que contiene FAD y recibe electrones del succinato transportándolos hasta la ubiquinona.

25.1.3 Complejo III

Se lo conoce también como ubiquinona-citocromo c reductasa. Está constituído por citocromo b566, b562 y citocromo c1. Transfiere electrones desde la coenzima Q al citocromo c.

25.1.4 Complejo IV

Este complejo se conoce como citocromo oxidasa. Está formado por los citocromos a y a3. Contiene Fe y Cu, siendo el encargado de transferir los electrones al oxígeno, generando agua.

Los electrones para el funcionamiento de la cadena respiratoria son obtenidos por reacciones rédox a partir de los alimentos y reservas en las rutas metabólicas. Entre estas rutas, las mas importantes son el

25.1.5 Inhibidores de la fosforilación oxidativa

La fosforilación oxidativa puede ser inhibida actuando en diversos puntos del proceso global de formación de ATP. Así, entre las sustancias que pueden inhibir la formación de ATP tenemos a los desacoplantes, inhbidores de la cadena respiratoria y de la ATP sintetasa.
Desacoplantes: son sustancias que producen la entrada de protones a la mitocondria por un sitio diferente a la ATPasa. De esta manera hace que la formación de ATP disminuye y el consumo de oxigeno aumente. El 2,4-dinitrofenol es un a sustancia que tiene esta acción.
Inhibidores de la cadena respiratoria: son sustancia que cortan el paso de electrones por la cadena respiratoria: disminuyen el consumo de oxígeno y la formación de ATP. Pueden actuar a diferente nivel de la cadena respiratoria inhibiendo el paso de electrones de un complejo a otro e inclusive el paso hacia el oxígeno. El cianuro es un ejemplo clásico que inhibe el paso de electrones del complejo IV al oxígeno.
Inhibidores de la ATPasa: son sustancias que impiden la entrada de protones a través del canal de la ATPasa, disminuyen el consumo de oxígeno y la formación de ATP

Figura 25.4

25.1.6 ATP sintetasa

La ATP sintetasa es un complejo multiproteico localizado en la membrana interna mitocondrial, en la membrana tilacoide de los cloroplastos y en la membrana plasmática de las bacterias. Esta compuesto por dos porciones: F_o y F_1 conectados por un eje. La porción F_o se halla unida a F_1 por un eje y un brazo lateral. Este

último impide la rotación conjunta de Fo y F1.
Esta enzima utiliza un mecanismos de rotación para convertir la energía del gradiente electroquímico de protones a través de la membrana en ATP. Este gradiente electroquímico ha sido creado por la cadena transportadora de electrones mitocondrial o fotoreacciones que ocurren en los cloroplastos. Al sufrir un movimiento rotatorio traspasa la energía de la traslocación de protones a la síntesis de ATP.
La porción F_1 es una estructura que se interna en la matriz mitocondrial. La subunidad F_1 está formado por 3 cadenas α, 3 cadenas β, 1 cadena γ, 1 cadena δ y una cadena ε, siendo su estructura $\alpha_3\beta_3\gamma_1\delta_1\varepsilon_1$. Su peso molecular 380 KDa. Las cadenas $\alpha_3\beta_3$, se hallan alternadas y formando un anillo, que rodea al eje γ. Las subunidades γ y ε constituyen el eje que conecta F_o y F_1, la subunidad γ forma el eje dentro del anillo de $\alpha_3\beta_3$ y la subunidad ε conecta ésta con la subunidad F_o. La subunidad δ se conecta con F_{ob2} y forma un brazo que mantiene a F_o y F_1 y el eje para su rotación, Figura 25.5. Existen tres sitios catalíticos en las subunidades β, llamados β_T, β_D y β_E. Cuando la subunidad F_1 se halla libre, al unir un ATP produce su hidrólisis la que genera una rotación de 120° respecto de la molécula de la subunidad γ, generando torque mecánico.
La porción F_o es un conducto de protones a través de la membrana compuesto por tres tipos de cadenas: a, b y c. La subunidad F_{oc} es una proteína hidrofóbica formada por dos dominios hidrofóbicos que atraviesan la membrana. Entre 10 y 14 subunidades de F_{oc} se asocian formando un anillo. F_{oa} y las dos subunidades de F_{ob} están unidas a la membrana por dominios transmembrana y se hallan fuera del anillo formado por F_{oc}. Un carboxilo de un Aspartato en posición 61 parece ser esencial para el funcionamiento de la enzima. La porción F_{oc} rota junto con las subunidades γ y ε que constituyen el eje de F_1.

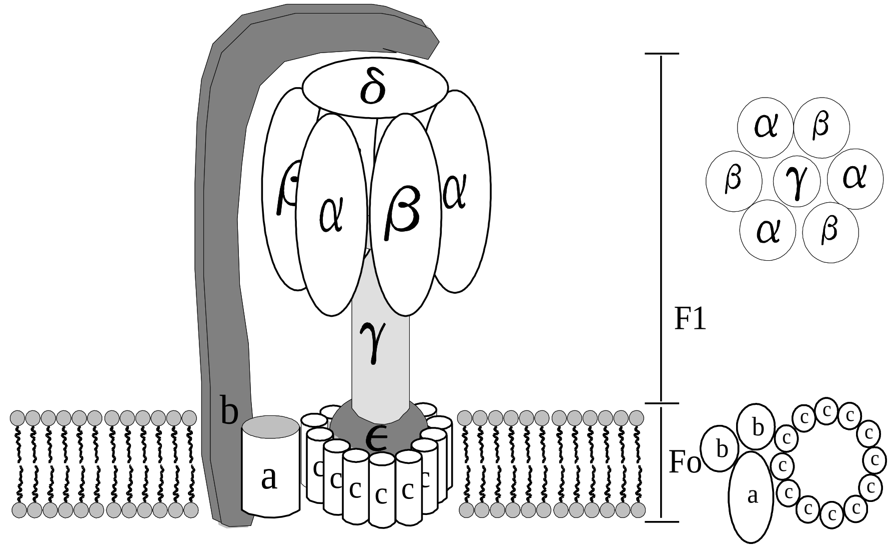


Figura 25.5. estructura de la ATP-sintetasa

En condiciones fisiológicas la fuerza generada por F_{oc} ante el paso de protones, es mayor que la generada por la hidrólisis del ATP en F_1, y el conjunto rota forzando la síntesis del ATP. La

deprotonación del Aspartato 61 de F_{oc} produce una rotación de 140° de una hélice de la región C terminal con respecto a la N terminal y la conformación del loop hidrofílico entre las dos hélices cambia. Cuando la hélice deprotonada está entre dos protonadas, el Asp 61 deprotonado se pone cerca de otra protonada y se produce la transferencia de protones con una arginina de $F_{oa,}$ Figura 25.6.

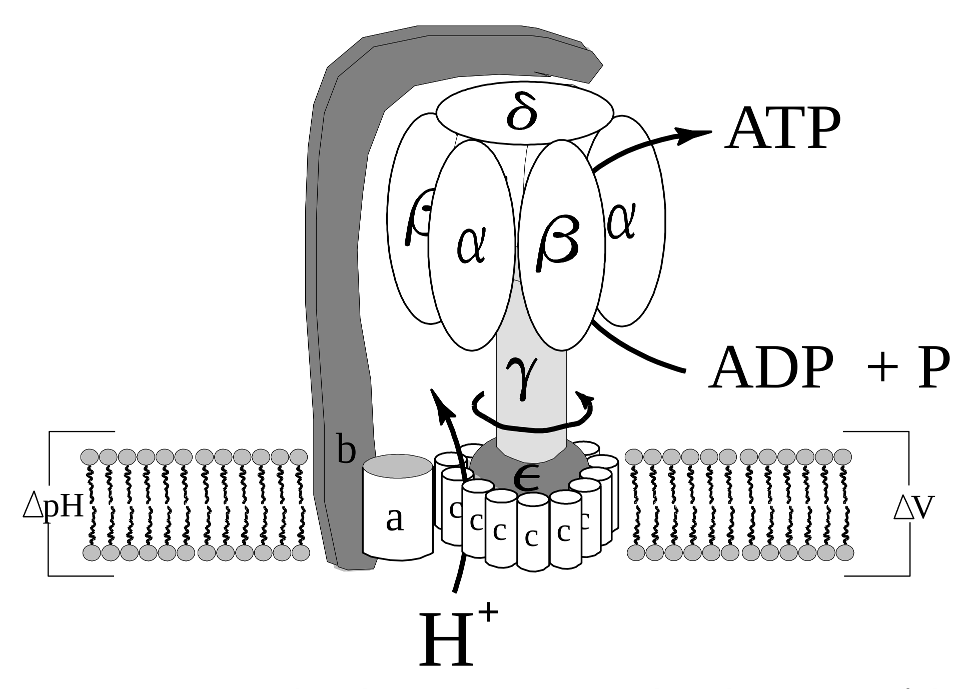


Figura 25.6. Movimiento relativo de Fo con respecto a F1 por el paso de protones a través de la membrana

El gradiente electroquímico de protones tiene dos componentes: la diferencia de concentración y la diferencia de potencial transmembrana. A pesar de ser energéticamente equivalentes son cinéticamente diferentes. La diferencia de potencial transmembrana puede mover F_o, efecto que no parece poder hacer sólo la diferencia de pH.

25.1.7 Modelos para interpretar el rendimiento energético de la fosforilación oxidativa

La cadena respiratoria sin duda es la fuente de energía para la fosforilación oxidativa. Intentaremos explicar sencillos modelos de rendimiento energético.

En un modelo sencillo podemos interpretar que cuando 1 NADH da sus electrones al complejo I y estos electrones circulan por los demás complejos hasta el oxígeno, se bombean hacia el espacio intermembrana 6 protones, como para sintetizar en la enzima ATP sintetasa una molécula de ATP , se requiere el ingreso de dos protones, cada molécula de NADH aportaría energía para la formación de 3 moléculas de ATP. En el caso del FADH, según nuestro modelo, se bombean 4 protones hacia el espacio intermembrana, dado que cada dos protones se forma un ATP, cada FADH proporcionaría energía para la formación de 2 ATP, Figura 25.7.

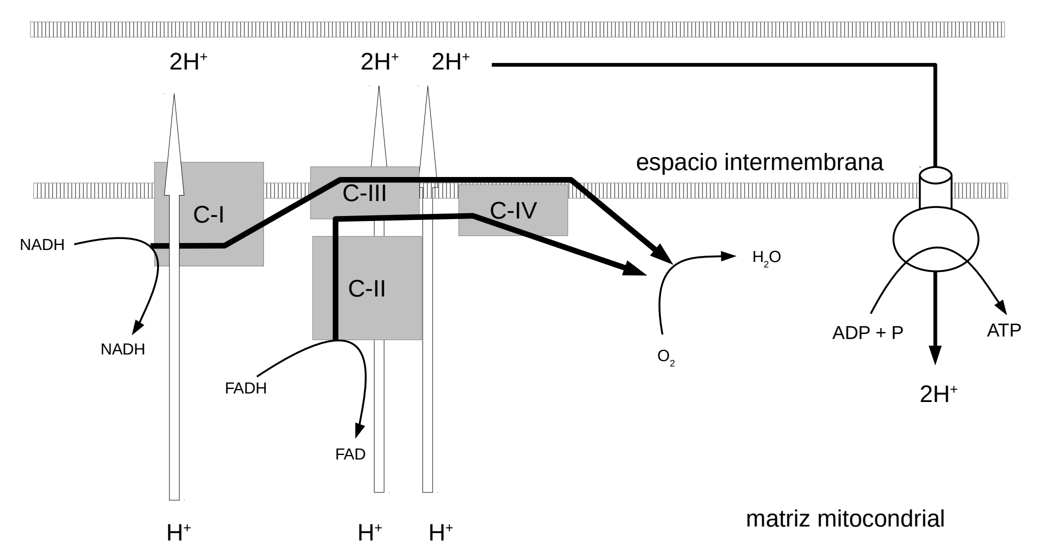


Figura 25.7. Bombeo de protones por complejo y formación de ATP

25.2. Lanzaderas

Las lanzaderas o sistemas commutadores de hidrógenos son procesos químicos cuyo resulado es la introducción de moléculas de NADH del citosol a la matriz mitocondrial. Una vez introducidos las moléculas de NADH a la mitocondria, estos serán utilizados en la cadena respiratoria.

Describiremos dos tipos de lanzaderas: del glicerofosfato y del malato.

25.2.1 Lanzadera del glicerofosfato

Este sistema utiliza una molécula de NADH y por acción de la enzima glicerol-fosfato deshidrogenasa transforma una molécula de fosfato de dihidroxiacetona en glicerolfosfato, el que es transportado al interior de la matriz mitocondrial por un sistema de transporte, Figura 25.8. El glicerofosfato en la matriz miocondrial es reconvertido a fosfato de dihidroxiacetona en una reacción catalizada por la enzima glicerol fosfato dehidrogenasa mitocondrial, que utiliza como grupo prostético al FADH. De esta manera una molécula de NADH citosólico rendirá 1 FADH mitocondrial y por ende dos moléculas de ATP.

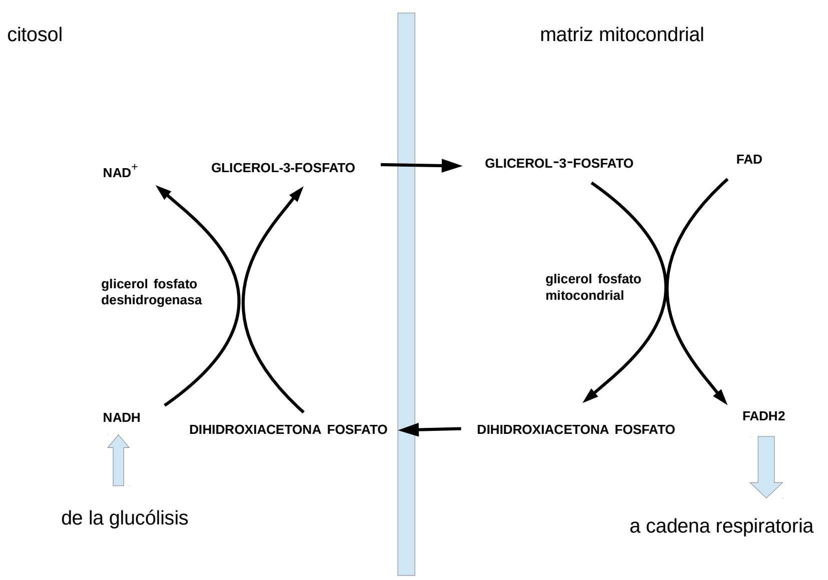


Figura 25.8. Lanzadera del glicerofosfato

25.2.2 Lanzadera del malato

Este sistema también utiliza NADH citosólico y la enzima malato deshidrogenasa que transforma el oxalacetato en malato. El malato es transportado a la matriz mitocondrial donde la enzima malato deshidrogenasa mitocondrial utilizando NAD genera una molécula de NADH y oxalacetato, Figura 25.9. Por un lado el oxalacetato es transaminado para dar aspartato, el que sale de la mitocondria para dar nuevamente oxaloacetato y repetir el ciclo. Por otro lado el NADH generado en la matriz mitocondrial se dirigirá a la cadena respiratoria, generando según nuestro modelo, 3 moléculas de ATP.

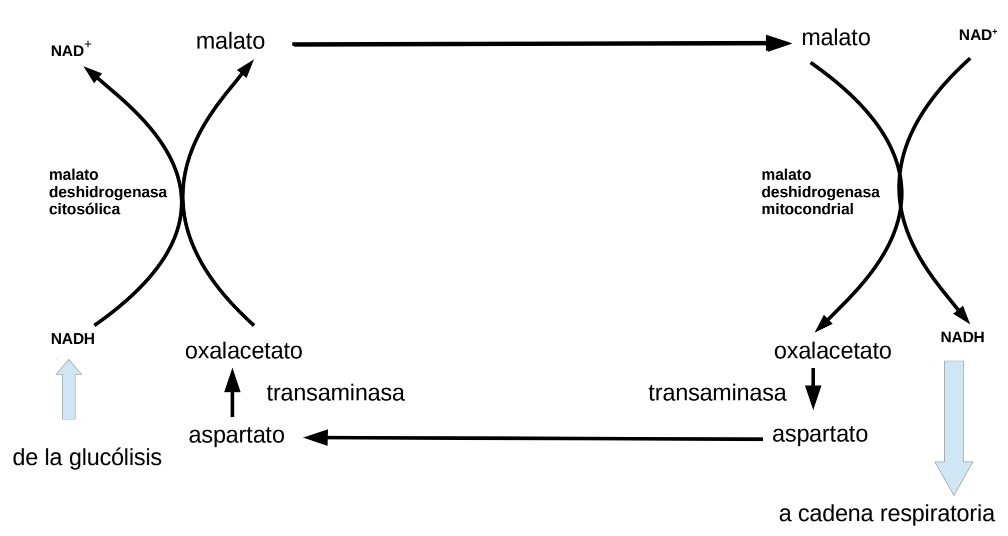


Figura 25.9. Lanzadera del malato

25.3. Estrés oxidativo

Como desarrollamos previamente, el NADH y FADH del origen que sea, en la mitocondria entregan los electrones a la cadena respiratoria transformándose en NAD y FAD. Simultáneamente el oxígeno se transforma en agua se obtiene la energía necesaria para la formación de ATP. Si bien este es el funcionamiento normal y esperado, una parte del oxígeno puede ser transformado en radical superóxido y no llegar a formar agua, Figura 25.11. El superóxido luego de algunas transformaciones puede generar especies químicas conocidas como especies reactivas del oxígeno (ROS) que ataquen químicamente a estructuras lipídicas, proteicas y los ácidos nucleicos. En condiciones normales si bien esto ocurre es en baja magnitud debido a que existen sistemas químicos conocidos como defensas antioxidantes que disminuyen al máximo el proceso mencionado. Cuando las defensas antioxidantes son insuficientes para contrarrestar el efectos de las ROS, estamos en presencia de lo que conocemos como estrés oxidativo.

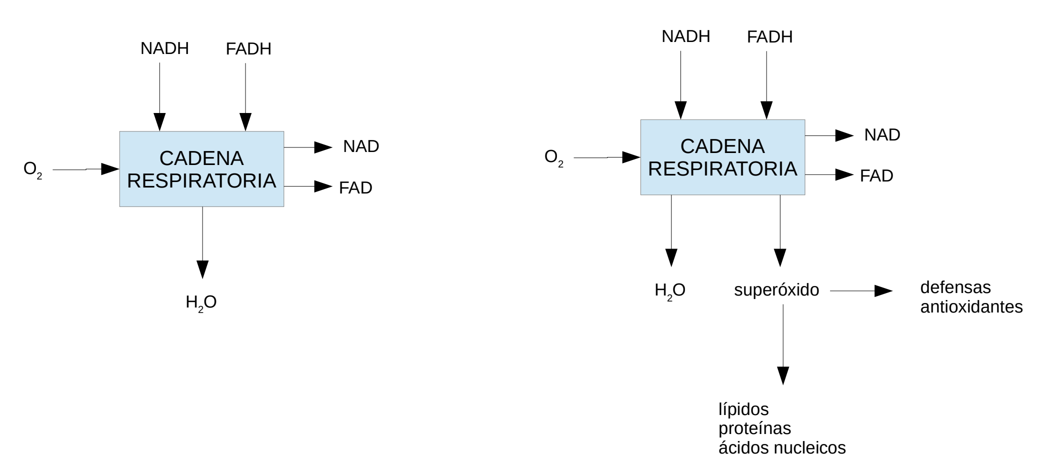


Figura 25.10. A la izquierda funcionamiento teórico de la cadena respiratoria. A la derecha funcionami real con formación de agua y superóxido.

A modo de introducción haremos un listado de componentes oxidantes y antioxidantes que describiremos a continuación.

Especies reactivas del oxígeno: anión superóxido ($.O_2^-$), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y radical oxhidrilo (.OH). Notará que en el anión superóxido y el radical oxhidrilo se incorporó a la formula un punto (.). Éste está representando un electrón desapareado, que le da la denominación de radical libre y por ende de una alta capacidad de reacción con otras especies. El peróxido de hidrógeno, si bien no es una radical libre es una especie reactiva del oxígeno con capacidad de formar radical oxhidrilo.

Defensas antioxidantes. Dentro de las defensas antioxidantes existen enzimas y estructuras químicas con capacidad de evitar el daño molecular generado por las ROS. Entre ellas contamos: la enzima superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, glutatión reductasa y catalasa. Entre las estructuras químicas no enzimáticas tenemos el glutatión (GSH) y el NADPH.

Especies reactivas del nitrógeno. El óxido nítrico (NO) tiene la particularidad de poder reaccionar con el anión superóxido formando peroxinitrito, una sustancia con alto poder oxidante y que jugará un papel importante en el proceso conocido como estrés oxidativo.

Veamos ahora estos componentes en acción. En primer lugar, como ya conocemos, el oxígeno actúa como aceptor de electrones en la cadena respiratoria, formando agua. En algunas situaciones se forma en lugar de agua, el anión superóxido. El superóxido también puede formarse por acción de la enzima NADPH oxidasa. El anión superóxido es rápidamente transformado en peróxido de hidrógeno y oxígeno por la enzima superóxido dismutasa, ambas especies con menor reactividad. Por su parte el peróxido de hidrógeno puede degradarse básicamente por dos caminos. La enzima catalasa degrada el H2O2 en oxígeno y agua y la enzima glutatión peroxidasa lo transforma en agua. La enzima glutatión peroxidasa utiliza como sustrato además del H2O2 al glutatión en estado reducido (GSH) y durante la reacción se oxida a glutatión oxidado que representamos (GSSG). Para que la enzima glutatión peroxidasa pueda actuar es necesario regenerar el GSH y este proceso es catalizado por la enzima glutatión

reductasa que utiliza además de GSSG a la coenzima NADPH, generada básicamente por la vía de las pentosas. Si la enzima glutatión peroxidasa y catalasa no son eficientes en la remoción completa del H2O2, éste puede transformarse en anión oxhidrilo (OH^-) una especie química no reactiva y en anión oxhidrilo (.OH), un radical libre de alta reactividad. Esta reacción es no enzimática y se conoce como reacción de Fenton, que es catalizada por la presencia de Fe^{++}. Otra reacción que contribuye a la formación de radical oxhidrilo es la reacción de Haber Weis, que le sustrae un electrón al radical superóxido, transformandolo en oxígeno, reduciendo el Fe^{+++} a Fe^{++} que se torna un sustrato de la reacción de Fenton. La reacción de Haber Weis por un lado decrece los niveles de superóxido pero potenciaría la reacción de Fenton. El radical oxhidrilo formado tiene un electrón desapareado, siendo una especie inestable. Como sabemos las especies químicas estabilizan su estructura formando en su niveles energéticos pares electrónico. Por esta razón el radical oxhidrilo intentará buscar un electrón, cosa que logrará con facilidad en sitios donde hay electrones de fácil extracción como en los dobles enlaces de las cadenas carbonadas de los ácidos grasos insaturados.

Como recordaremos estos ácidos grasos son especialmente abundantes en los lípidos de membranas, razón por la cual el fenómeno generado por el radical oxhidrilo sobre los lípidos de membrana se conoce como peroxidación lipídica. Cuando el radical oxhidrilo toma un electrón del doble enlace de una cadena carbonada de un fosfolípido, ésta se transforma en un radical lipídico, que ahora es un radical libre y ligará oxígeno formando un radical peroxilo, el que actuando como un radical libre puede volver a generar un radical lipídico por quitar un electrón de una cadena carbonada, comenzando así una reacción en cadena autosustentable. Como consecuencia se produce el corte de la cadena carbonada de los ácidos grasos generando grupos aldehídos y alternando la estructura de la membrana.

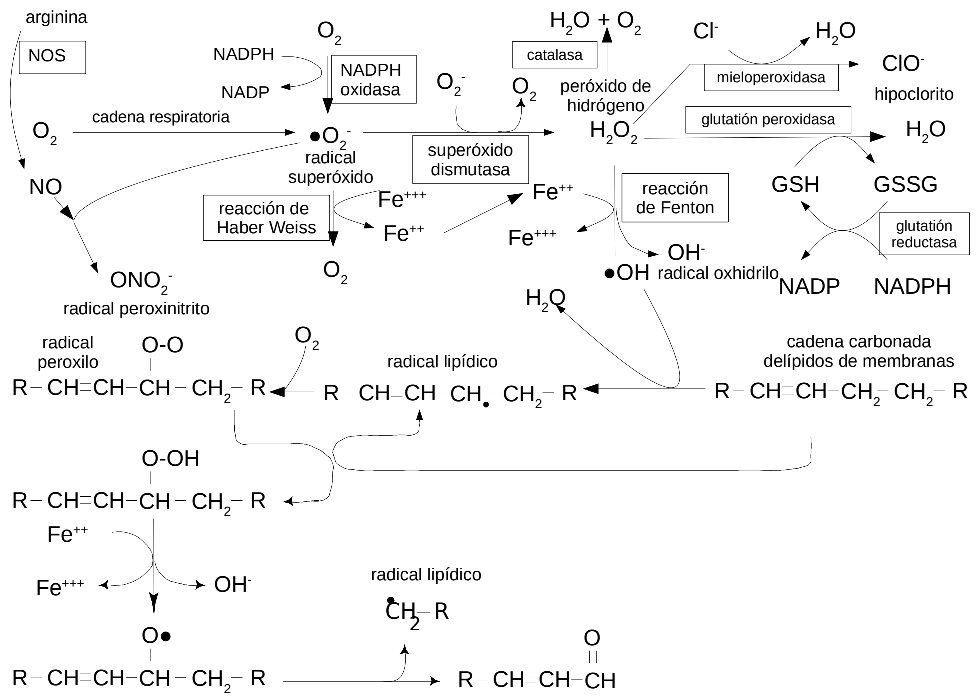


Figura 25.11. Mecanismo de generación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno y peroxidación de cadenas carbonadas de los lípidos.

Otras reacciones a tener en cuenta en este proceso son la formación de peroxinitrito (ONO_2), que es una especie reactiva del nitrógeno. Esta estructura se forma por reacción del óxido nítrico con el radical superóxido. Por su parte el óxido nítrico es un segundo mensajero formado por enzimas conocidas como óxido nítrico sintetasa, que se abrevian NOS, de las que existen varias isoformas. Otro proceso relacionado es el catalizado por la enzima mieloperoxidasa, una enzima de los leucocitos que forma a partir de cloruro y peróxido de hidrógeno, al anión hipoclorito (ClO^-), una especie química muy oxidante con capacidad destructiva y que actúa en las primeras líneas de defensa con agentes externos durante la respuesta inflamatoria.

25.3.1 Medición del estrés oxidativo.

Durante el estrés oxidativo fundamentalmente son atacados los lípidos insaturados de membranas y como dijimos se generan grupos aldehídos. Una de las estructuras generadas se conoce como malondialdehído, el que tiene la capacidad de reaccionar con el ácido tiobarbitúrico, por esta razón se lo conoce como especies reactivas al ácido tiobarbitúrico cuya abreviatura de las siglas en inglés es TBARS. Si se produce mucho estrés oxidativo, se forma mucho malondialdehído y por ende el valor de TBARS es elevado. La medida de las enzimas mencionadas y otras sustancias como el glutatión dan una idea de la situación.

Un valor elevado de TBARS indica estrés oxidativo. Un valor elevado de las enzimas superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y glutatión reductasa indica que se está en presencia de una situación de estrés oxidativo, pero la célula se está defendiendo e intentando

controlar. Por otro lado elevados niveles de GSSG o bajos de GSH, indican agotamiento de algunas reservas antioxidantes y que contribuirían a la instauración de estrés oxidativo.
Finalmente el estrés oxidativo puede sobrevenir por aumento de la generación de especies reactivas, fundamentalmente anión superóxido, como ocurre por ejemplo en la fluorosis, en que por una alteración en la cadena respiratoria, se genera más radical superóxido. En otros casos, el estrés oxidativo puede producirse por descenso de la reservas antioxidantes, como ocurre en la diabetes que por el exceso de glucosa, ésta se metaboliza por la vía del sorbitol, consumiendo NADPH, el que es necesario para mantener el glutatión reducido y así el buen funcionamiento de la enzima glutatión peroxidasa.

26. Mecanismos de detoxificación

VIDEO: https://youtu.be/dQ85BLpeP7U

El organismo requiere de mecanismos que le permitan eliminar sustancias generadas por sus propios procesos metabólicos y que ya no son útiles o bien sustancias externas que normalmente no se hallan en el organismo conocidos como xenobióticos.

Muchas de estas sustancias pueden ser excretadas directamente por vía urinaria o respiratoria en caso que sean hidrosolubles o volátiles. Tal es el caso de la urea, el producto de degradación de los grupos amino de los aminoácidos que se elimina por orina debido a su alta solubilidad en agua y el CO_2 que se elimina por vía respiratoria por tratarse de un compuesto volátil. Los cuerpos cetónicos no metabolizados también pueden ser excretados sin otro tipo de proceso, algunos por vía urinaria y otros por vía respiratoria, Figura 26.1.

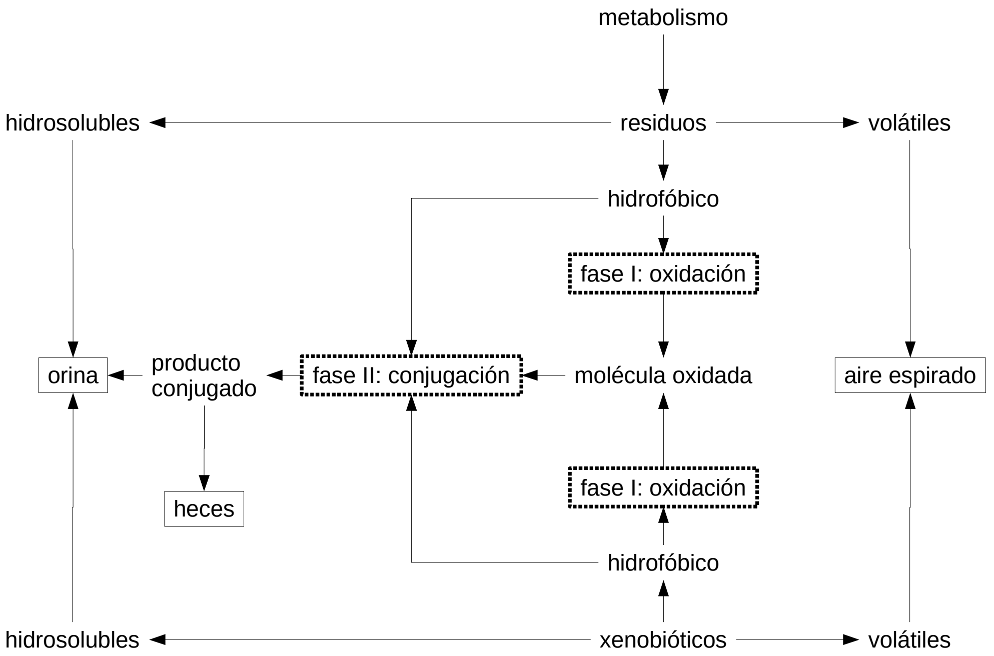


Figura 26.1. Procesamiento y excreción de moléculas de desecho y xenobióticos. En recuadro con líneas continuas se muestran vías de excreción y en recuadro con línea de puntos a procesos involucrados

Sin embargo algunos productos generados por el organismo o bien xenobióticos como drogas y tóxicos de origen ambiental, no pueden utilizar las vías mencionadas por tener un bajo carácter hidrofílico que dificulta su eliminación urinaria o bien no son volátiles para utilizar la vía respiratoria. Estas moléculas requieren de un proceso de oxidación (fase I) y/o conjugación (fase II). En algunos casos se utilizan ambos procesos y en otros solo la fase II.

Es habitual que las sustancias poco solubles que se encuentran en sangre sean captadas por el

hígado donde son sometidas a oxidación y conjugación, adquiriendo mayor hidrosolubilidad. Así, luego son excretadas a bilis a través de proteínas de transporte de la familia ABC o proteínas de multirresistenica a drogas. Las sustancias conjugadas en intestino pueden sufrir desconjugación por enzimas betaglucuronidasas de la flora intestinal y/o reducción de algunos de sus átomos. Una parte será excretada por heces pero otra parte dependiendo de diversos factores como su solubilidad en agua y concentración, pueden regresar a sangre por absorción a nivel de la mucosa gastrointestinal, pudiendo reingresar al hígado para realizar el mismo circuito descripto o bien ser excretados por orina si la solubilidad en agua y el ligamiento a proteínas lo permite, .

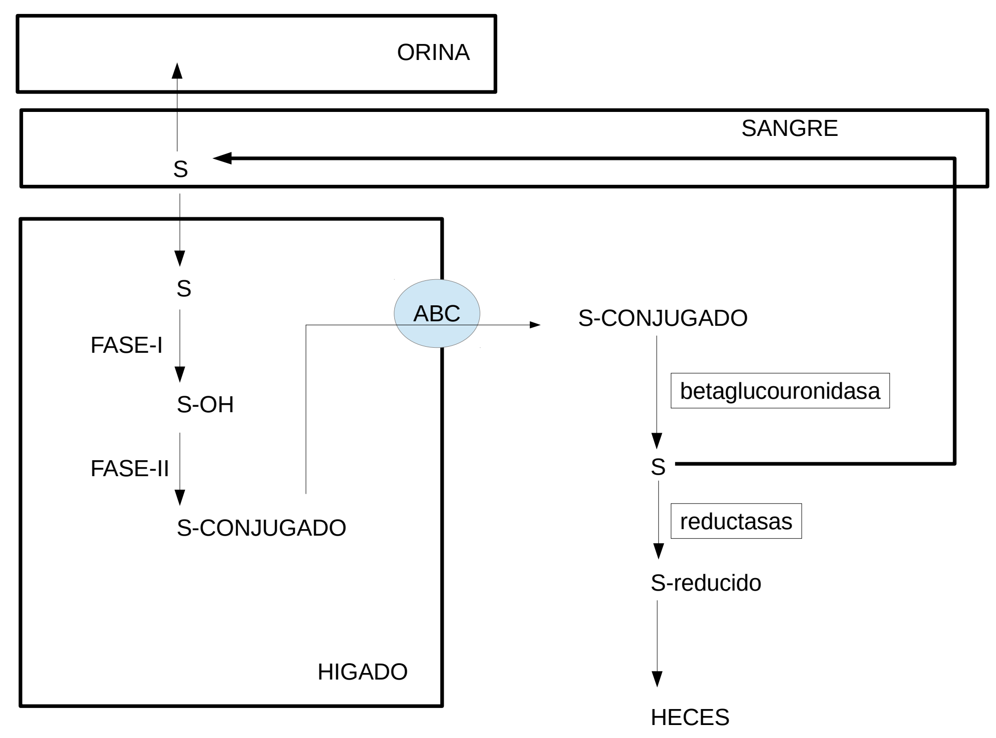


Figura 26.2. Esquema general de oxidación, conjugación, excreción y eliminación de sustancias y xenobióticos

26.1.1 Oxidación

Muchas de las enzimas que actúan en la fase I o fase oxidativa del proceso de detoxificación pertenecen a las enzimas que contienen Citocromo P450 y su denominación habitualmente se hace con la combinación de letras CYP seguidas de números y letras, por ejemplo: CYP2D6.
En general catalizan la reacción

$$RH + NADPH + O_2 \rightarrow ROH + NADP + H_2O$$

Donde RH representa a un sustrato reducido y ROH, el sustrato con un grupo oxhidrilo. La

hemoproteína reductasa es una proteína que actúa como intermediaria en el proceso de oxidorreducción y requieren del aporte de NADPH y oxígeno. El cofactor de estas enzimas CYP es el grupo hemo, teniendo en su estructura primaria al menos un sitio de unión al sustrato RH y otro de unión al Fe del grupo hemo. Se ubican en el las membranas del retículo endoplasmático y requieren para su acción de la enzima NADPH-citocromo P450 reductasa que utilizan FMN o FAD como cofactor. Se expresan en general en el hígado y en el intestino delgado

26.1.2 Conjugación

La conjugación se suele realizar utilizando ácido glucurónico o sulfato. Las enzimas que conjugan con ácido glucurónico forma glucuronil derivados de mayor solubilidad que la sustancia original, pudiendo así excretarse por orina o por bilis.

Aquellas que se excretan por bilis pueden ser desconjugado por enzimas beta glucuronidasas de la flora bacteriana intestinal, formando nuevamente la sustancia libre la que puede reabsorberse entrando en circulación enterohepática. Así, la acción de estas hormonas puede aumentar la toxicidad de sustancia que eran productos de excreción conjugados de tóxicos o bien mantener la acción de fármacos y hormonas que de no desconjugarse se excretarían por orina o heces. Las enzimas betaglucuronidasa humana son intracelulares y participan en la degradación de glicosaminoglicanos como el dermatán y keratán sulfato y no están involucradas en los procesos de desconjugación de productos de excreción.

Las bacterias intestinales al desconjugar las moléculas del ácido glucurónico luego pueden utilizar el ácido glucurónico en una vía metabólica que permite conducir los productos al ciclo de Krebs y obtener energía.

Conjugación con ácido glucurónico

El ácido glucurónico es un producto de oxidación de la glucosa con alto carácter hidrofílico. Su adición a una molécula, redundará en un aumento de su solubilidad en agua. La formación de ácido UDP glucurónico se forma a partir de glucosa, que se fosforila en posición 6 para dar glucosa-6-fosfato por acción de las hexokinasas. La glucosa-6-fosfato sufre cambio del fosfato de posición 6 a 1 por acción de la enzima fosfoglucomutasa y la glucosa-1-fosfato en una reacción catalizado por la enzima UTP glucosa-1-fosfato uridil transferasa forma UDP glucosa, utilizando UTP y liberando pirofosfato. El UDP glucosa luego es oxidado en una reacción dependiente de NAD y catalizado por la enzima UDP glucosa-6-deshidrogenasa para dar el ácido UDP glucurónico, Figura 26.3.

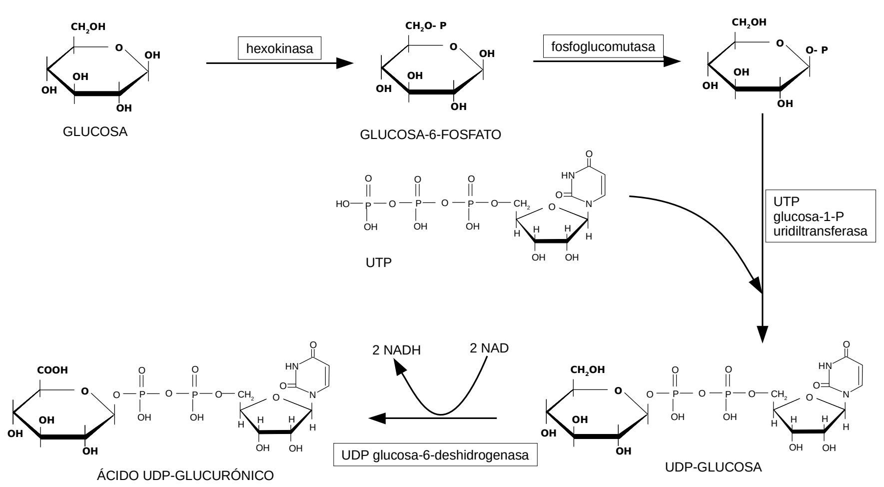


Figura 26.3. Formación de ácido UDP-glucurónico a partir de glucosa.

Las enzimas del tipo glucuronil transferasa transfieren un ácido glucurónico desde el UDP-glucurónico a la molécula formando una unión de tipo éster o glucosídica. Son muchos los compuestos que sufren conjugación. Para citar algunos muy conocidos tenemos a la bilirrubina, formando mono y diglucurónido por la acción de la UDP glucuronil transferasa. En intestino mayormente es transformado en estercobilina por reducción por enzimas de la flora intestinal y en urobilina por oxidación con el oxígeno. Una parte de los glucurónidos puede ser desconjugada por las enzimas betaglucuronidasa de la flora intestinal que ingresa en circulación enterohepática.

La enzima UDP-glucuronil transferasa conjuga compuestos como estradiol, estriol y estrona, andrógenos, tiroxina, noradrenalina, dopamina, serotonina y diversos fármacos, entre muchos otros.

La participación de las enzimas betaglucuronidasa al desconjugar las drogas pueden aumentar su recirculación y cambiando el patrón farmacocinético. La desconjugación de estrógenos o andrógenos y aumentar su recirculación podría tener efecto sobre la proliferación de tumores sensibles a estas hormonas.

Conjugación con sulfato

La conjugación con sulfato es un mecanismo de aumento de la solubilidad de sustancias por transferencia de un grupo sulfonilo. Intervienen habitualmente en la sulfonación de grupos fenólicos, es decir oxhidrilos unidos a anillos aromáticos. Cuentan entre las moléculas sulfonadas: estradiol, estrona, catecolaminas y otros neurotransmisores. Intervienen en el proceso enzimas del tipo de las sulfotransferasas (SULT) que utilizan 3-fosfo-5-adenosil-fosfosulfato (PAPS), que al ceder el sulfato se transforma en adenosina-3,5-bisfosfato o 3-fosfo-5-adenosil fosfato(PAP). La reacción que catalizan es

PAPS + fenol $\rightarrow$ PAP + aril sulfato

se llama aril sulfato al oxhidrilo fenólico que sufrió conjugación con sulfato. El PAPS se sintetiza a partir de ATP y sulfato por acción de la enzima 3-fosfo adenosina-5-fosfato sintetasa que forma en primer término adenosina-fosfosulfato y luego utilizando ATP agrega un fosfato en la posición 3' formando 3-fosfo-5-adenosina fosfosulfato (PAPS). Este es el compuesto utilizado par la sulfonación de estructuras, proceso que se lleva a cabo por enzimas de la familia de las

sulfotransferasas (SULT), Figura 26.4.

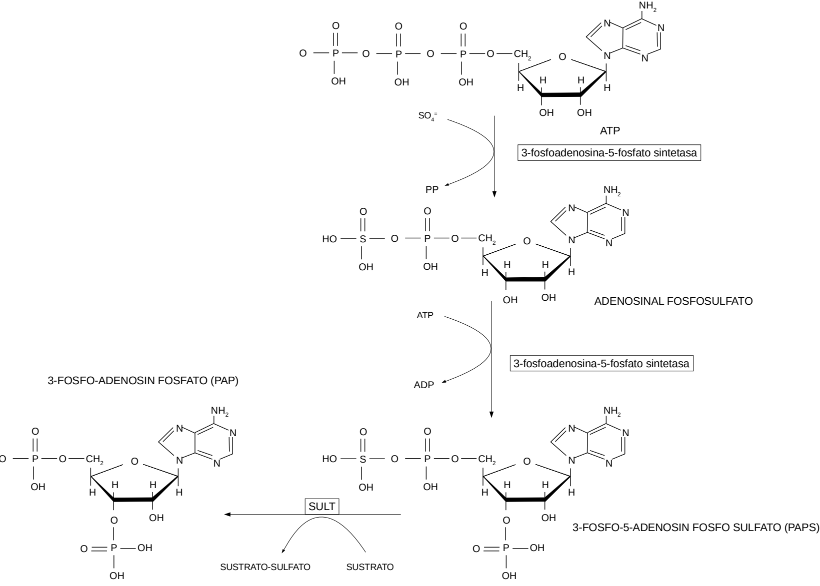


Figura 26.4. Síntesis y utilización del 3-fosfoadenosin-5'-fosfosulfato (PAPS)

En la Figura 26.5 se muestra a modo de ejemplo la conjugación de tiroxina con ácido glucurónico y con sulfato

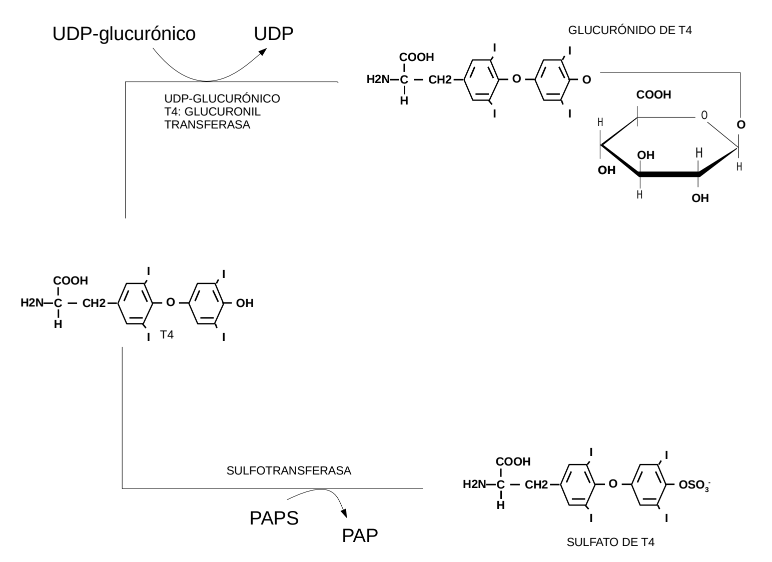


Figura 26.5. Conjugación de tiroxina o T4 con ácido glucurónico y con sulfato.

26.1.3 Transporte de sustancias para excreción

Una vez oxidadas y /o conjugadas las sustancias son transportadas del hepatocito a la bilis. En este proceso a nivel canalicular existen proteínas conocidas como ABC (ATP binding casette) o proteínas asociadas a la multirresistencia a drogas que transportan sustancias aniónicas.

26.1.4 Eliminación de xenobióticos

Muchos xenobióticos son eliminados del citoplasma por proteínas de multiresistencia a drogas que utilizando ATP pasan la sustancia desde el citosol al exterior, perteneciendo también a las proteínas del tipo ABC. Son ATPasas que catalizan la siguiente reacción.

ATP + H_2O + xenobiótico (intracelular) → ADP + fosfato + xenobiótico (extracelular)

estas proteínas se hallan en enterocitos y en cierta medida impiden el ingreso de sustancias utilizadas con fines farmacológicos, eliminándolas hacia la luz intestinal, una vez que pasaron la membrana apical del enterocito.

26.1.5 Mecanismos de desconjugación

Las bacterias del tracto gastrointestinal que poseen actividad de betaglucuronidasa son numerosas. Las bacterias presentan principalmente enzimas hidrolíticas y reductoras de xenobióticos, mientras que el huésped tiene enzimas conjugadoras y oxidativas.

En el intestino existen tanto hidrolasas del huésped como de la flora intestinal. Dentro de las del huésped se hallan glucosidas, proteasas, lipasas, glucuronidasas y sulfatasas.

Las liasas rompen enlaces C-C o C-X donde X puede ser O, N, S, P o haluros. Existen xenobióticos excretados al intestino conjugados con cisteína en el hígado.

Reductasas: Los microorganismos del intestino pueden reducir un amplio rango de grupos funcionales que incluyen alquenos, derivados de ácidos carboxílicos alfa-beta insaturados, grupos nitro, azo, sulfóxido. Estas reductasas utilizan diferentes tipos de cofactores como el NADH, NADPH, flavinas, núcleos hierro azufre, cofactores con hemo y molibdeno y otro metalofactores que transfieren electrones o hidrógenos a los sustratos. La reducción normalmente reduce la polaridad modificando su absorción. Existen también transferasas que son enzimas que transfieren acetil o metilo desde o hacia moléculas utilizado acetil CoA o S-adenosil metionina.

27. Lipoproteínas

Video: https://youtu.be/-dPAJOprMSg
Una lipoproteína es una proteína que tiene lípidos unidos, sin embargo en las ciencias médicas utilizamos el término "lipoproteína" para referirnos a aquellas proteínas conjugadas que transportan lípidos en la sangre.
En sangre hallamos diferentes tipos de lípidos, que siempre se hallan unidos a proteínas. Los valores normales de estos lípidos o perfil lipídico normal se detallan a continuación
Colesterol Total: 175-200 mg/dl
HDL. Colesterol:30-65 mg/dl
LDL-colesterol: menor a 140 mg/dl
Triglicéridos: 35-165 mg/dl

Su nombre depende del criterio elegido para clasificarla. En la tabla siguiente se clasifican a las mismas por su migración electroforética y por su densidad, agregando además algunas de sus características

Nombre		% proteina	% de lípidos			Diámetro, nm	Densidad	Apo Nacientes	Apo recibida	origen	destino
Por densidad	Por electroforesis		TAG	Col	FL						
Quilomicrón		2	81	9	8	100-500	<0.94	A1, B48	C2,E	intestino	tejido adiposo
VLDL	Pre beta	7	52	22	19	30-100	0.94-1.019	B100	C2,E	hígado	tejido adiposo
IDL										VLDL	LDL
LDL	Beta	21	9	47	23	20-25	1.019-1.063			IDL	tejidos
HDL	alfa	46	8	19	27	20-25	1.063-1.21	A1, A2,C1, E,D		hígado	hígado

En la tabla se muestra el porcentaje de proteínas y lípidos, así como su densidad, diámetro y contenido de aproteínas.
Quilomicrones: son lipoproteínas que se originan en el intestino como consecuencia de la absorción de los lípidos de la dieta, son transportados por los vasos quilíferos de las vellosidades intestinales hasta los vasos linfáticos y luego volcados a circulación general, para dirigirse al tejido adiposo. Transportan fundamentalmente triacilgliceroles absorbidos en intestino y obtenidos de los alimentos. Contiene apoproteína A y B48, recibiendo en circulación apo E y C.
VLDL o prebeta lipoproteínas o lipoproteína de muy baja densidad, se originan en hígado y transportan lípidos de origen endógeno, fundamentalmente triacilgliceroles sintetizados en el hígado. Se originan con apo B100 y reciben en circulación apo C y E. Su destino es el tejido adiposo.
IDL o lipoproteína de densidad intermedia, se origina a partir de las VLDL luego que se le

extraen los triacilgliceroles.
LDL o beta lipoproteínas se originan a partir de las IDL y su destino son los tejidos que tengan receptor de apo B100.
HDL o lipoproteínas de alta densidad. Se originan en hígado y trasportan un alto porcentaje de fosfolípidos y colesterol desde los tejidos al hígado para su metabolización y excreción

27.1. Apoproteínas

Las apoproteínas son estructuras proteicas que forman parte de las lipoproteínas. Pueden ser de tipo A, B, C y E, la que a su vez puede dividirse en tipos que se identifican con números. En la tabla siguiente se describen sus características y funciones principales.

apo	Concentración sérica mg/dl	Origen	Funciones	Lipoproteína en que se encuentra
A1	90-130	Intestino, hígado	Activa LCAT, capta lípidos	HDLn, quilomicrón
A2	30-500	hígado	estabiliza estructura de HDL. afinidad por receptor scavenger activa eflujo de colesterol hacia HDL Activa ABCA1	HDL
B100	80-100	Hígado	Transporte lípidos reconocimiento de receptor B	VLDL, IDL, LDL
B48	<5	Intestino	reconocimiento e internalización celular de lipoproteínas Reconocida por receptor de apoB/E Transporte lípidos	quilomicrones
C1	5	Hígado	Inhibidor de unión de lipoproteínas a LDLR, VLDLR y LRP inhibidor plasmático de la proteína transferidora de ester de colesterol (CETP) Activa LCAT	HDL, quilomicrón y VLDL
C2	3-8	Hígado	Activa LPL	Quilomicrón, VLDL, LDL y HDL
C3	8-15	Hígado	ensamble de VLDL y HDL Inhibe LPL	VLDL y HDL
D		Hígado y	complejo con	HDL

		numerosos tejidos	LCAT	
E2, E3, E4	3-8	todos los tejidos	Media en la unión e internalización de lipoproteínas por receptores apoB/E y para el receptor específico para apoE del quilomicrón remanente Transporte de quilomicrón remanente e IDL a hígado	VLDL y HDL, existe en todas las lipoproteínas

Los quilomicrones no son depurados por el receptor de LDL del hígado, ya que apo C inhibe dicha captación. Sin embargo los quilomicrones remanentes que no tienen Apo C, si lo son. Participa más activamente la Apo E que la Apo B48.

27.2. Quilomicrones

Los quilomicrones son las lipoproteínas de mayor radio y menor densidad, formadas en un 98% por lípidos, predominantemente triacilgliceroles. Transportan menor proporción de fosfolípidos y colesterol y se originan en intestino, transportando lípidos de la dieta. Se vuelcan a circulación conteniendo apoproteínas del tipo B48 y A1. En circulación reciben apoproteínas C1, C2 y E, Figura 27.1.

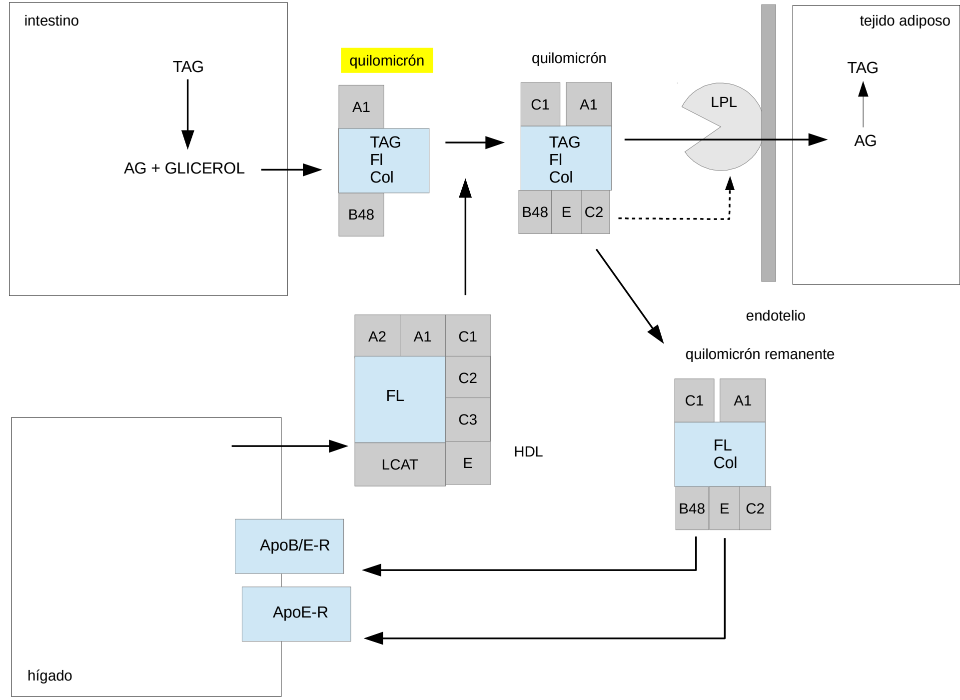


Figura 27.1. Circulación de quilomicrones. TAG: triacilgliceroles, FL: fosfolípidos, Col: colesterol, LPL: lipoproteín lipasa, ApoB/E-R receptor de apoproteínas B y E, ApoE-R: receptor de apoproteína E. Con letras y números se indican las apoproteínas presentes en cada lipoproteína

La apoproteína C2 tiene un papel preponderante en estimular la enzima lipoproteín lipasa del endotelio en el tejido adiposo, produciendo la hidrólisis de los TAG, descargando los mismos y transformándose en un quilomicrón remanente que puede ser depurado de circulación por hepatocito que expresa receptors B/E que reconocen a apoB48 y apoE (ApoB/E-R) y el receptor específico para apoE (ApoE-R).

27.2.1 Patologías asociadas al metabolismo de quilomicrones

Las patologías asociadas a los quilomicrones pueden deberse a deficiencia en apoproteínas o bien en enzimas que la metabolicen. Figura 27.2.

- Hiperliproteinemia 1B, producida por déficit de apo C2, y cursa con hipertrigliceridemia, xantomas y riesgo aumentado de temprana ateroesclerosis.
- Déficit de LPL. Tiene defecto en la hidrólisis de los triacilgliceroles. Cursa con hipertrigliceridemia.
- Déficit de apo E. Impide el normal catabolismo de quilomicrones y quilomicrones remanentes, además de VLDL e IDL.

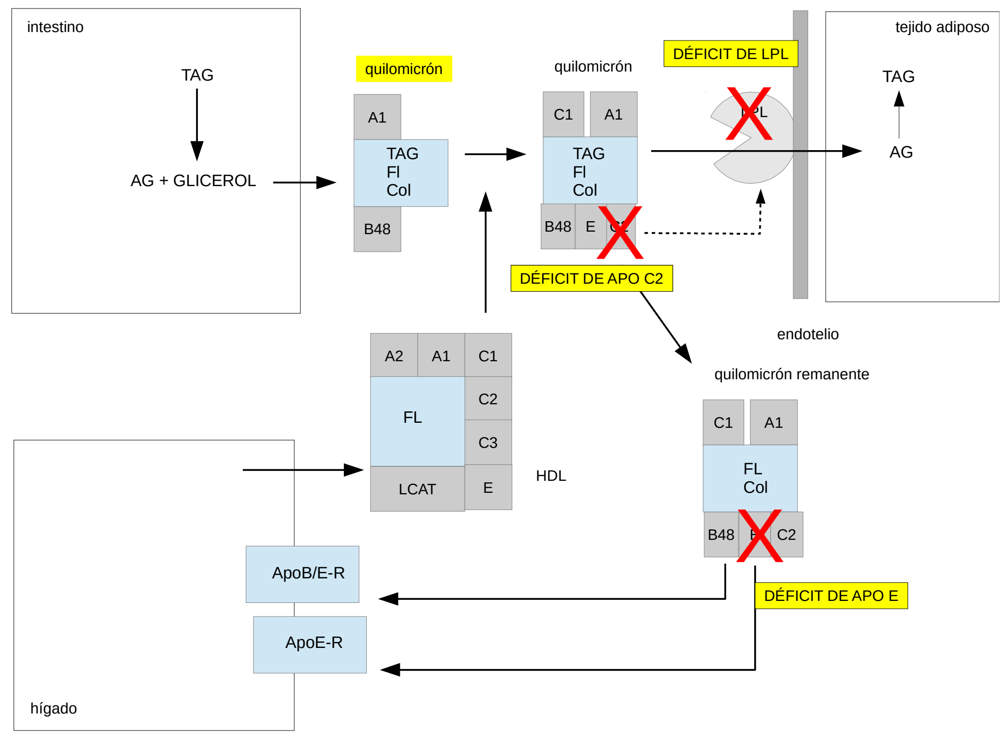


Figura 27.2. Con una cruz se representa la proteína deficiente y en recuadro la patología asociada.

27.3. VLDL

Las lipoproteínas de muy baja densidad o VLDL, se originan en hepatocito y transportan predominantemente TAG sintetizados a partir de glúcidos y otros componentes de la dieta como el etanol. Estos TAG endógenos, junto con el colesterol, fosfolípidos y ApoB100 forman la VLDL, que recibe ApoC2 y ApoE a partir de la HDL. De la misma manera que en los quilomicrones, la ApoC2 actúa como activador de LPL, enzima que disminuye el contenido de TAG de la VLDL, aumentando así su densidad. Este cambio conduce a que la VLDL se transforme en una lipoproteína de densidad intermedia (IDL). La IDL puede ser retirada de circulación por el hígado al interactuar con el receptor para ApoE (ApoE-R) y por los tejidos en general a través de receptores de ApoB100 (ApoB100-R), Figura 27.3.

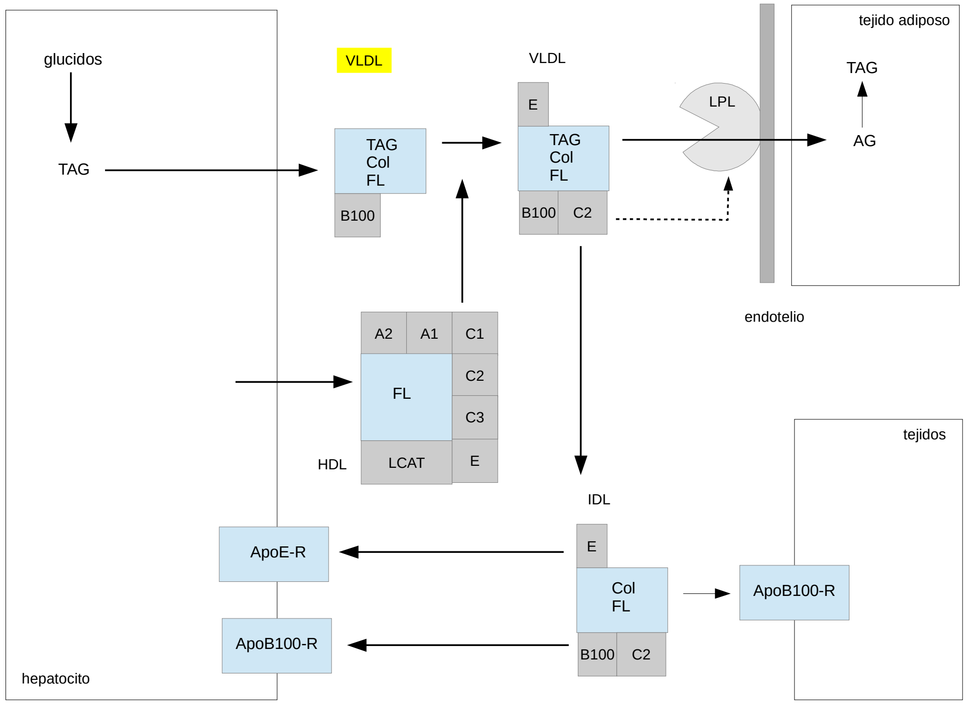


Figura 27.3. Circulación de VLDL e IDL. TAG: triacilgliceroles, FL: fosfolípidos, Col: colesterol, LPL: lipoproteín lipasa, ApoB/E-R receptor de apoproteínas B y E, ApoE-R: receptor de apoproteína E. Con letras y números se indican las apoproteínas presentes en cada lipoproteína

Por otro lado si la IDL pierde la ApoE no podrá ser reconocida por hígado, la partícula se transforma en lipoproteína de baja densidad o LDL y será captada por tejidos periféricos que contienen receptores para apoB100. Dado que estas proteínas llevan colesterol hacia los tejidos, y cuando aumenta su valor produce depósito de colesterol en arterias produciendo ateroesclerosis, al colesterol ligado a las LDL se lo llama "colesterol malo"

27.3.1 Patologías asociadas a VLDL e IDL

- Deficiencia de ApoE. Hiperliproteinemia 3. Caracterizada por niveles elevados de IDL ricas en colesterol
- Deficiencia de LPL. Ees una patología autosómica recesiva caracterizada por niveles elevados de triglicéridos en sangre.

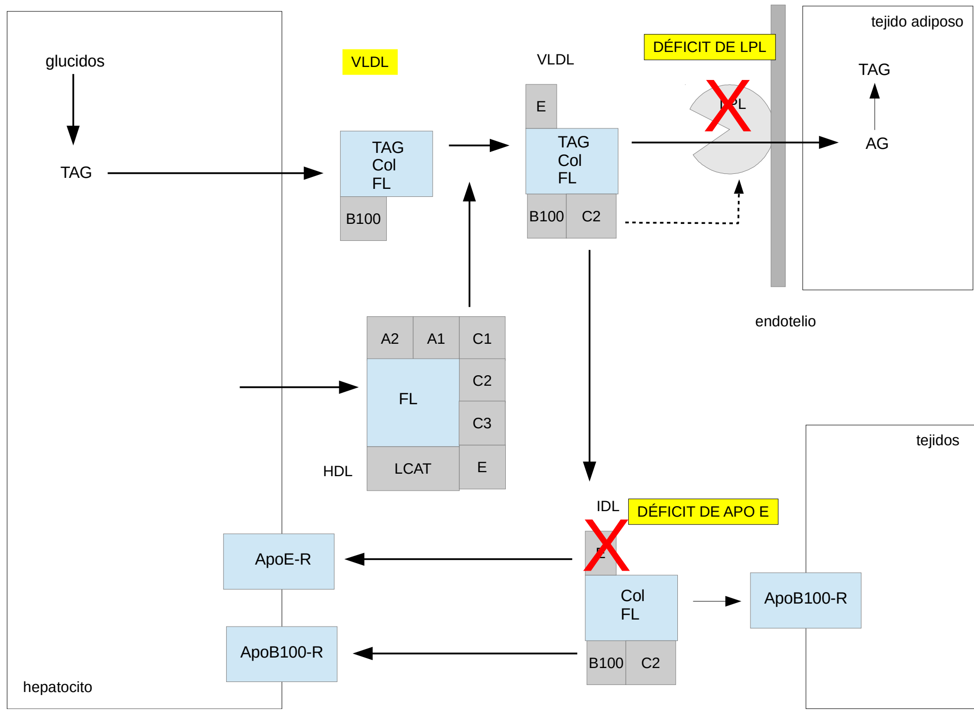


Figura 27.4. Deficiencias de proteínas y enzimas que afectan el metabolismos de VLDL e IDL

27.4. LDL

Las lipoproteínas de baja densidad o LDL, se originan a partir de IDL. Su densidad es mayor que quilomicrones e IDL y retienen apoproteína B100 que permite su captación por hígado y tejidos. En hígado es captada por ApoB100-R y luego puede el colesterol ser excretado a bilis requiriendo en los canalículos un transportador del tipo ABC. A nivel de los tejidos es depurada por apoB100-R y el colesterol depositado en los tejidos. Además en sangre las LDL pueden ser oxidadas, cambio que aumenta su vida media permitiendo la captación por receptores del LDL oxidadas de células endoteliales o bien por receptor scavenger de macrofágos, Figura 27.5.

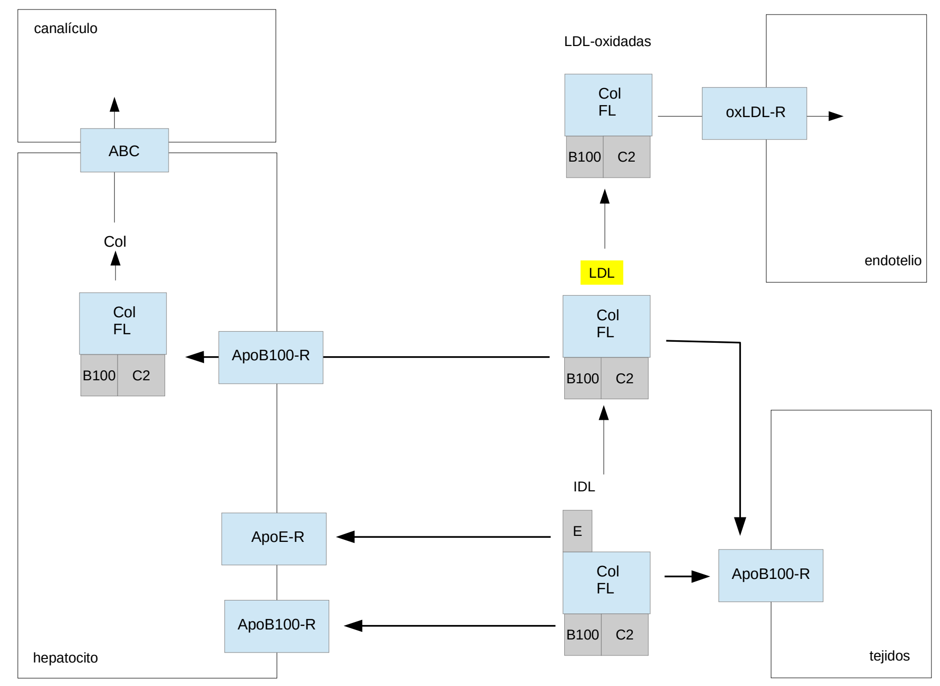


Figura 27.5. Circulación de LDL e IDL. TAG: triacilgliceroles, FL: fosfolípidos, Col: colesterol, LPL: lipoproteín lipasa, ApoB100-R receptor de apoproteína B100, ApoE-R: receptor de apoproteína E. Con letras y números se indican las apoproteínas presentes en cada lipoproteína

27.4.1 Deficiencias en el metabolismo de LDL

- Defecto familiar de apolipoproteína B. Enfermedad autosómica codominante, que consiste en una mutación del gen de Apo B, que afecta la unión de la apoproteína al LDLR. En los heterocigotas y homocigota se encuentran valores de colesterol plasmático de 300-400 mg/dl. Su frecuencias es de 1:500. Tienen valores más bajos de LDL-colesterol que e la hipercolesterolemia familiar autosómica dominante, posiblemente de las VLDL por clearance a través de apo E.
- Sitosterolemia o fitosterolemia: aumenta en sangre los esteroles vegetales como el sitosterol y el campesterol, además del colesterol. Existe una mutación en el transportador ABC G5/8: sterolin-1 y sterolin-2 que regulan el transporte de esteroles en hígado e intestino. El transporte de colesterol en las membranas apicales de enterocito y hepatocito se hace a través de una estructura que es el dímero del ABCG5 y ABCG8, la mutación de alguno de estos produce falta de excreción y aumento de colesterol. El colesterol sanguíneo oscila entre 130 y 480 mg/dl
- Deficiencia familiar de la unión de apoliproteina B100. Se caractiza por falta de reconocimiento a nivel del receptor de B100 lo que determina niveles plasmáticos elevados de colesterol.

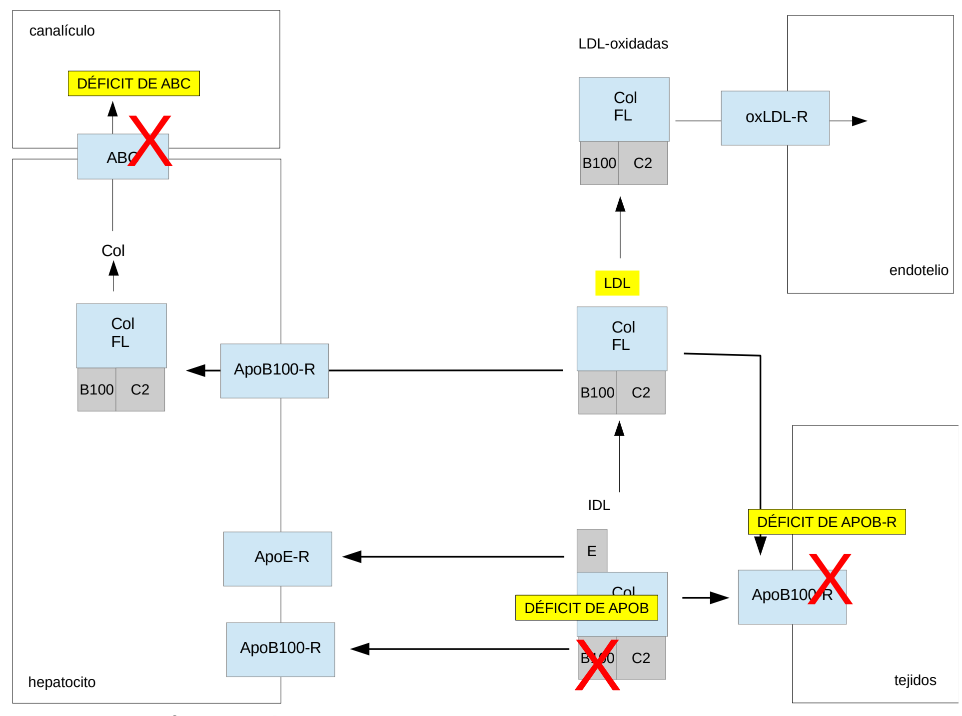


Figura 27.6. Deficiencias de LDL

27.5. HDL

El hígado produce las HDL que en su origen contiene fosfolípidos formando una bicapa lipídica. Además contiene ApoA, C, E, D y la enzima lecitin colesterol aciltransferasa (LCAT), Figura 27.8. Esta enzima cataliza la transferencia de un ácido graso de la posición 2 de la lecitina al oxhidrilo del carbono 3 del colesterol, formando lisolecitina y colesterol esterificado (ECol). Al esterificarse el colesterol se hace más hidrofóbico por lo que ubica en el centro de la molécula de HDL, de esta manera la HDL produce un efecto de "limpieza" de colesterol de los tejidos. El ECol es llevado al hígado donde es transformado en ácidos biliares y finalmente es eliminado por vía biliar. Por esta razón el colesterol ligado a las HDL se lo llama "colesterol bueno". Una proteína plasmática llamada proteína transferidora de ésteres del colesterol (CETP) actúa favoreciendo el transporte reverso de colesterol desde la periferia al hígado y la misma es inhibida por Apo C1.

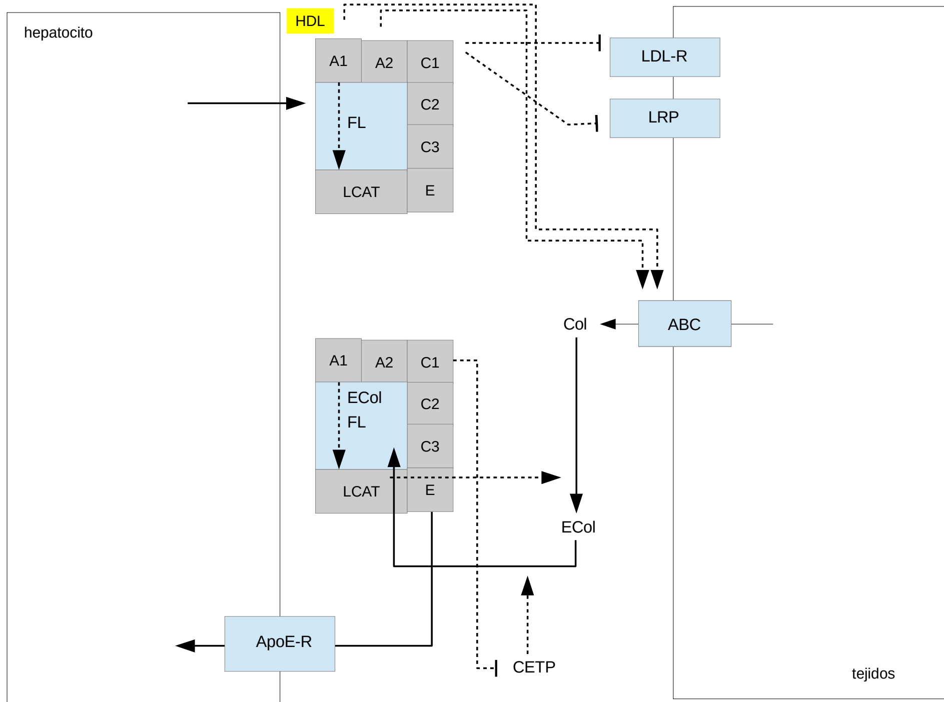


Figura 27.7. Metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y transporte reverso del colesterol (Col) como éster del colesterol (ECol) junto con fosfolípidos (FL). Receptores de LDL (LDL-R) y Apo E (ApoE-R). CETP: proteína transferidora de ésteres del colesterol, ABC: ATP binding cassette, lecitin colesterol acil transferasa: LCAT.

27.5.1 Deficiencias en el metabolismo de HDL

Los genes mas importantes que producen esta enfermedad son : apoA1, ATP binding cassette A1 (ABCA1), LCAT y CETP.

- ABCA1 media el eflujo de colesterol y fosfolípidos hacia la partícula Apo AI naciente libre de lípidos. Tienen HDL colesterol<5 mg/dl.
- La mutación de LCAT, interfiere en la maduración de las HDL nacientes. Tienen reducción de HDL colesterol al 10% del normal en el homocigota y poca modificación en el heterocigota.
- Deficiencia de Apo A1. Genera al menos dos patologías de origen genético conocidas como deficiencias lipoproteínas de alta densidad 1 (HDLD1) que es una enfermedad autosómica dominante y la deficiencia de lipoproteínas de alta densidad 2 (HDLD2), que es de herencia autosómica recesiva.
- Deficiencia de CETP. hiperalfaliproteinemia 1 (HALP1), se caracteriza por niveles elevados de HDL y niveles elevados de HDLcolesterol.

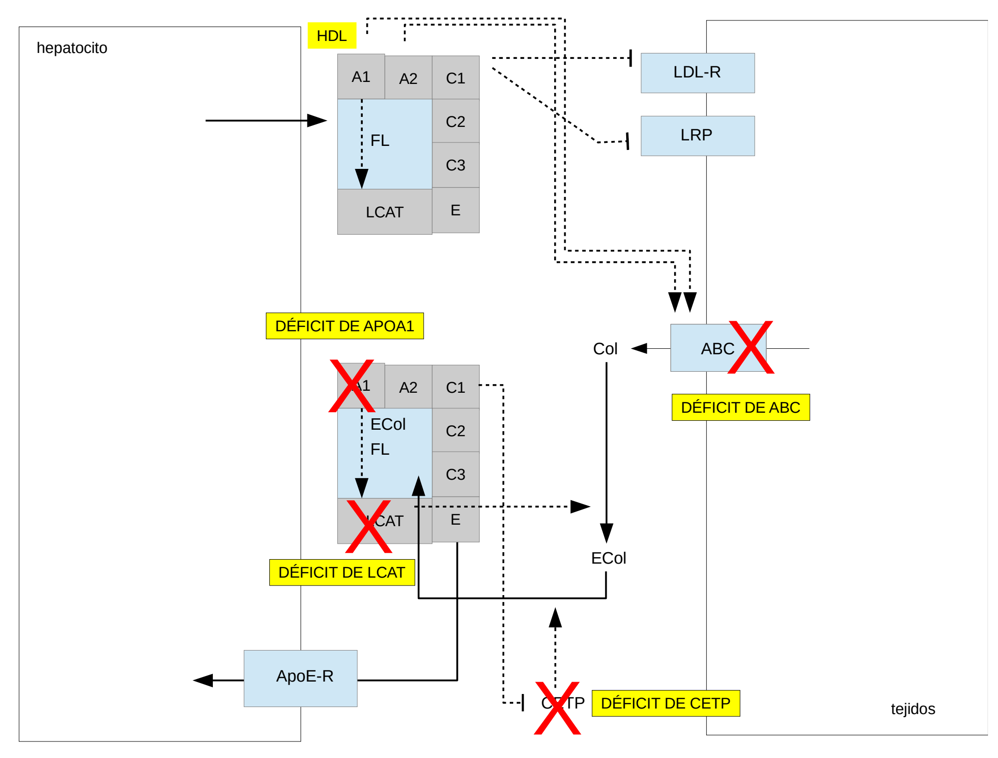


Figura 27.8. Deficiencias genéticas relacionadas al metabolismo de las HDL

27.6. Oxidación de LDL y ateroesclerosis

Las LDL pueden ser oxidada por iones metálicos como el Cu++ yel Fe++, pero es un fenómeno más probable in vitro que in vivo. También pueden oxidar a las LDLs las enzimas lipooxigenasa, mieloperoxidasa y especies reactivas del nitrógeno. In vitro se distinguen las siguientes etapas en el proceso de oxidación:

- Cconsumo de antioxidantes internos
- Oxidación de los acidos graso poliinsaturados a hidroperóxidos
- Descomposición a aldehídos (malondialdehido, 4 hidroxinonenal)
- Reacción de aldehídos con epsilo amino de lisinas de la apoB100,que dan a la LDL más carga negativa, aumentando la afinidad de LDL por el receptor scavenger (SR) y disminuyendo la afinidad por el LDL-R

La 15-lipooxigenasa es producida por células endoteliales, monocitos y macrófagos. Convierte los ácidos grasos poliinsaturados en hidroperóxidos y LDL oxidadas. Su expresión acelera la ateroesclerosis en ratas, mientras que su disrupción la disminuye. La hiperglicemia upregula la 12-lipooxigenasa que produce ácido 12-hidroxieicosanotetraenoico , aumentando la adhesión de monocitos al endetolio, evento clave en la producción de ateroesclerosis.

Los fagocitos activados producen mieloperoxidasa que genera ácido hipocloroso, cloraminas,

radicales tirosilo y NO2. Estos oxidan los antioxidantes protectores de LDL, aumentan la captación de LDL por marcrófagos y la formación de células espumosas.
La mieloperoxidasa produce hipoclorito y peróxido de hidrógeno que produde p-OH-fenilacetaldehido (PHA) a partir de la oxidación de residuos tirosina. PHA modifica los fosfolípidos de las LDL.
El NO inhibe la oxidación de las LDL mediado por Cu++ o células. NO inhibe la mieloperoxidasa y asi la oxidación de LDL.
A su vez NO actúa captando radicales alcohoxilo y peroxilos. Por otra parte NO interactua con el radical superóxido formando peroxinitrito (ONOO-) que se descompone en radical oxhidrilo que oxida a las LDL. El radiacl peroxinitrito tambien oxida la tetrahidrobiopterina necesaria para la acción de la NOS y disminuye asi el NO. Cuando NO esta en exceso tiene efecto antiaterogénico.
La LDL oxidada tiene menos araquidonato y linolenato. Aumento de residuos lisina de APO B100 unidos a Aldehidos.
Las LDL modificadas interactúan con receptores scavenger (SR) y son captados por macrófagos. SRA es inducido por M-SCF e inhibido por INFgama. TNFalfa y ligandos del peroxisome proliferator activated receptor gama (PPAG). IFNgama y TNFalfa.
Las LDL-oxidadadas pueden ser captadas por células endoteliales de los vasos sanguíneos por los receptores del LDL oxidadas (oxLDL-R) y una vez internalizadas inducen la expresión de proteínas de adhesión intecelular celular (ICAM) y proteína vascular de adhesión celular (VCAM), involucradas en la adhesión de leucocitos a endotelio participando en la respuesta inflamatoria. Por otra parte se produce factor estimulante de colonias de macrófagos (CSF) que juega un rol esencial en la diferenciación, sobrevida y proliferación de células hematopoyéticas mononucleares precursoras de fagocitos: macrófagos y monocitos, además de promover la liberación de citoquinas proinflamatorias necesarias para la respuesta innata e inflamatoria.

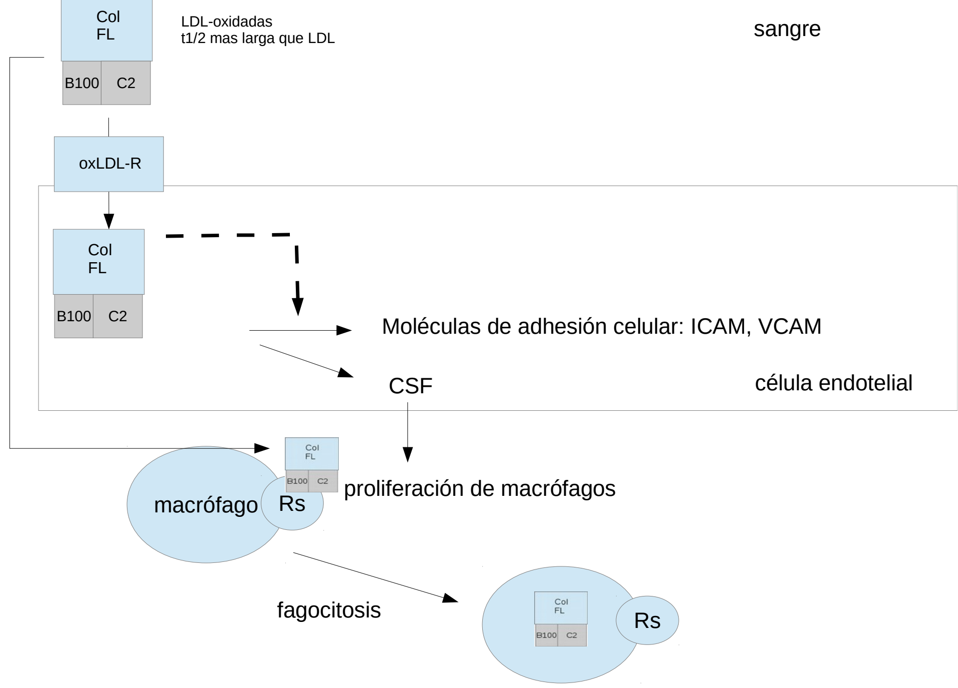


Figura 27.9. Captación e inicio de respuesta inflamatoria vascular por la captación de LDL-oxidadas.

La facocitocis de las LDL oxidadas por parte de los macrófagos estimula producción de citoquinas proinflamatorias como la IL-1 y especies reactivas del oxígeno (ROS), Figura 27.10. Las citoquinas proinflamatorias sumadas a la expresión de VCAM e ICAM favorecerá a adhesión de células competentes y descargo de la respuesta inflamatorio. Por otra parte las ROS pueden consumir óxido nítrico (NO) producido por células endoteliales para formar peroxinitrito que favorece aun más el proceso oxidativo. El consumo de oxido nítrico favorece la adhesión celular y por otro lado la disminución de luz de los vasos, debido a la disminución de los efectos inhibitorios del NO sobre la adhesión celular y el estímulo vasodilatador. Por otra parte el peroxinitrito disminuye los niveles de tetrahidrobioterina, grupo prostético necesario de la enzima oxido nitrico sintetasa, contribuyendo a menor producción de NO, con los efectos ya mencionados. Todos estos fenómenos contribuyen a un menor radio de la luz de los vasos por acumulación de sustancias que finalizan formando lo que se conoce como placa de ateroma con infiltrados moleculares y celulares.

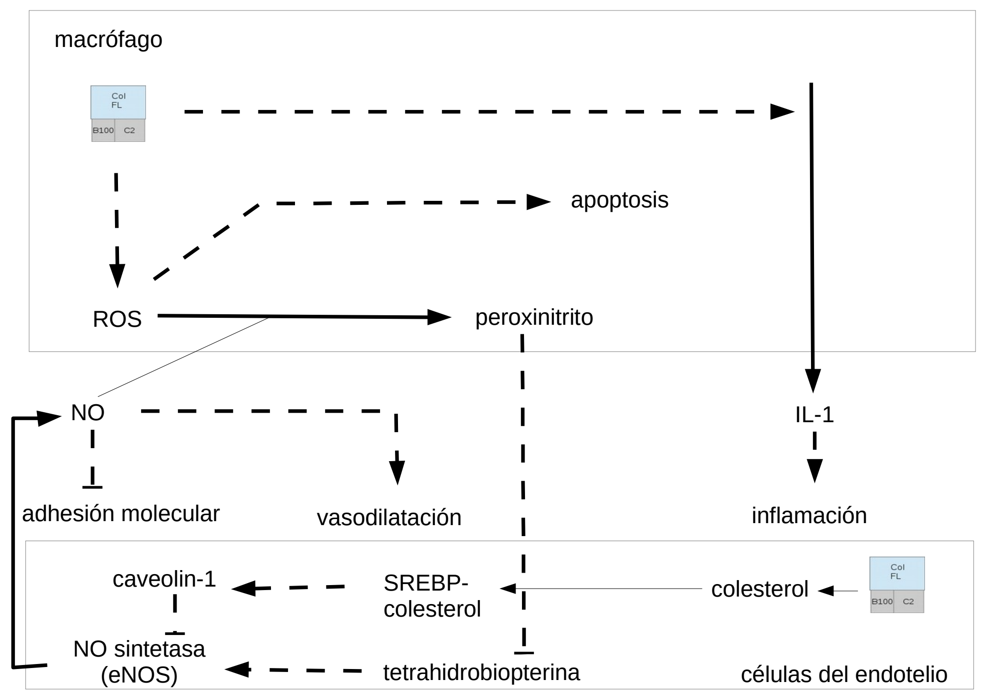


Figura 27.10. Efectos a nivel vascular de la captación de LDL-oxidadas